

Antibiotika

Antimikrobielle Substanzen, die Mikroorganismen (Bakterien) im Wachstum hemmen (= bakteriostatisch) oder abtöten (= bakterizid)

Wirkung der Antibiotika ist abhängig von:

- Wirkungsmechanismus: bakterizide AB wirken meist auf proliferierenden Keimen (Cave: nicht mit bakteriostatischen AB kombinieren)
- körpereigenes Immunsystem: durch bakteriostatische Therapie im Wachstum gehemmte Erreger müssen abgetötet werden
- Infektionsort: welches Gewebe? Intra- oder extrazellulär gelegen
- Stoffwechsellaage der Bakterien

Abtötungskinetik:

- *konzentrationsabhängig*: je höher die AB-Konzentration, desto stärker ist der antibakterielle Effekt (z.B.: Aminoglykoside, Fluorchinolone)
- *zeitabhängig*: Die Dauer der AB-Exposition ist die determinierende Größe, eine weitere Dosissteigerung bringt keine Wirkungssteigerung (z.B.: β -Laktam-AB, Vancomycin, Makrolide, Clindamycin)

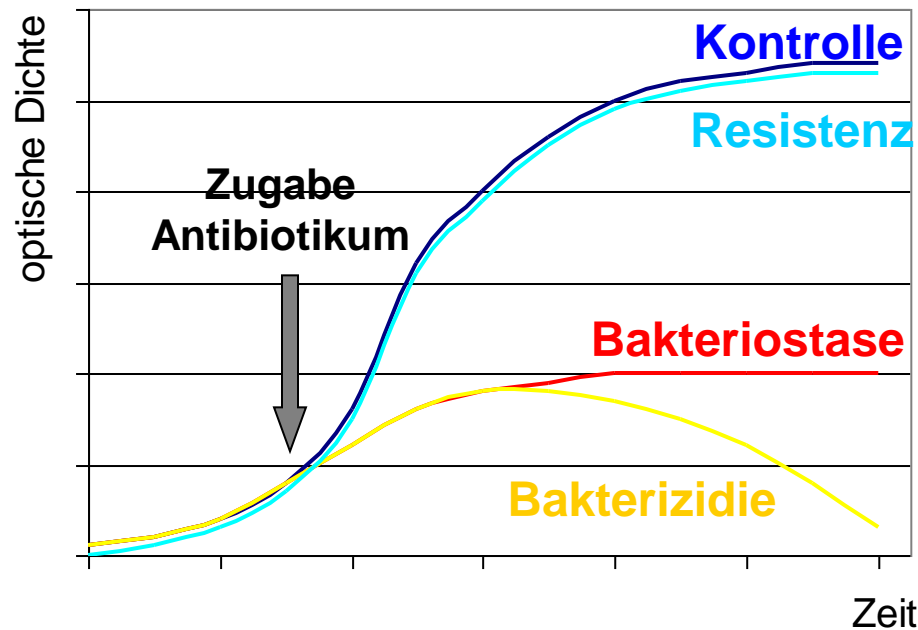
Wirkungsweise antimikrobieller Wirkstoffe

bakteriostatische Wirkung

Vermehrung der Erreger wird gehemmt

bakterizide Wirkung

Abtötung der Erreger



Bakteriostatische Antibiotika

Tetracycline

Makrolide

Sulfonamide

Trimethoprim

Bakterizide Antibiotika

Penicilline

Cephalosporine

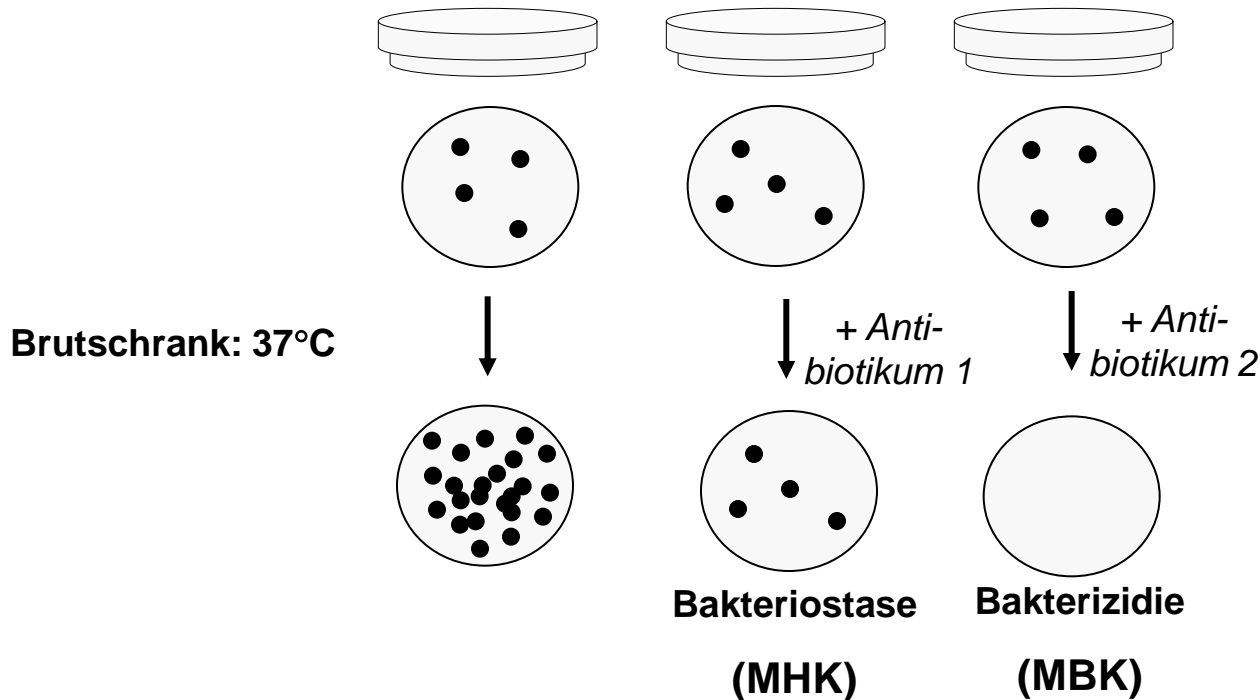
Cotrimoxazol

Gyrase-Hemmstoffe

Aminoglykoside

Rifampicin

Wirkstärke antimikrobieller Wirkstoffe



MHK: Minimale Hemmkonzentration:

geringste Konzentration, die Bakterienwachstum hemmt (reversibel)

MBK: Minimale bakterizide Konzentration:

Konzentration, ab der die Abtötung von mind. 99,9% der Bakterien eintritt

Erfolg der Antibiotikatherapie:

1. **Konzentration des Antibiotikums am Wirkort** $>$ **MHK des Erregers**



- Resorption, Bioverfügbarkeit
- Plasmakonzentration, Eliminationshalbwertszeit, Verteilungsräume
- Membranpenetration
- Speicherung und Metabolismus
- Nebenwirkungsprofil

2. **Pharmakodynamische Wirkung des Antibiotikums**

Resistenz

Definition: Erregervermehrung trotz wirksamer Konzentration des Antibiotikums am Wirkort

1) *natürliche Resistenz:* genetisch bedingt („nicht im Wirkspektrum des Antibiotikums“)

2) *Mutations-Resistenz:*

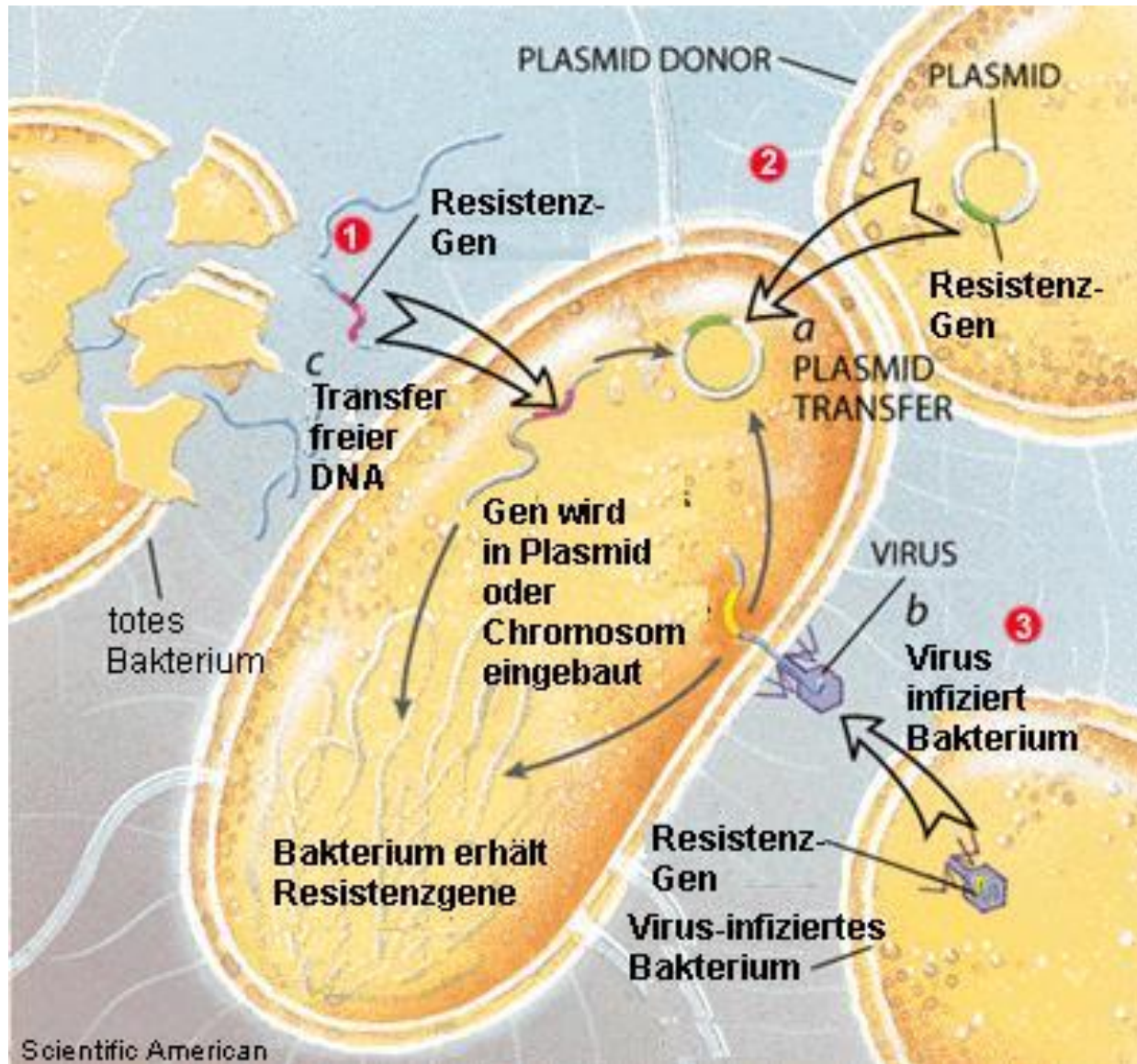
a) *spontan:* ohne Einwirkung der antibiotischen Therapie

b) *sekundär:* unter Selektionsdruck einer Therapie eintretend (= erworben)

3) *übertragbare Resistenz:* Plasmide, extrachromosomale ringförmige genetische Elemente, die die Resistenzgene enthalten können zwischen Stämmen gleicher und unterschiedlicher Art übertragen werden

4) *Kreuzresistenz:* gegen alle Vertreter einer bestimmten AB-Gruppe mit gleichem Wirkmechanismus

Antibiotikaresistenz: Übertragung

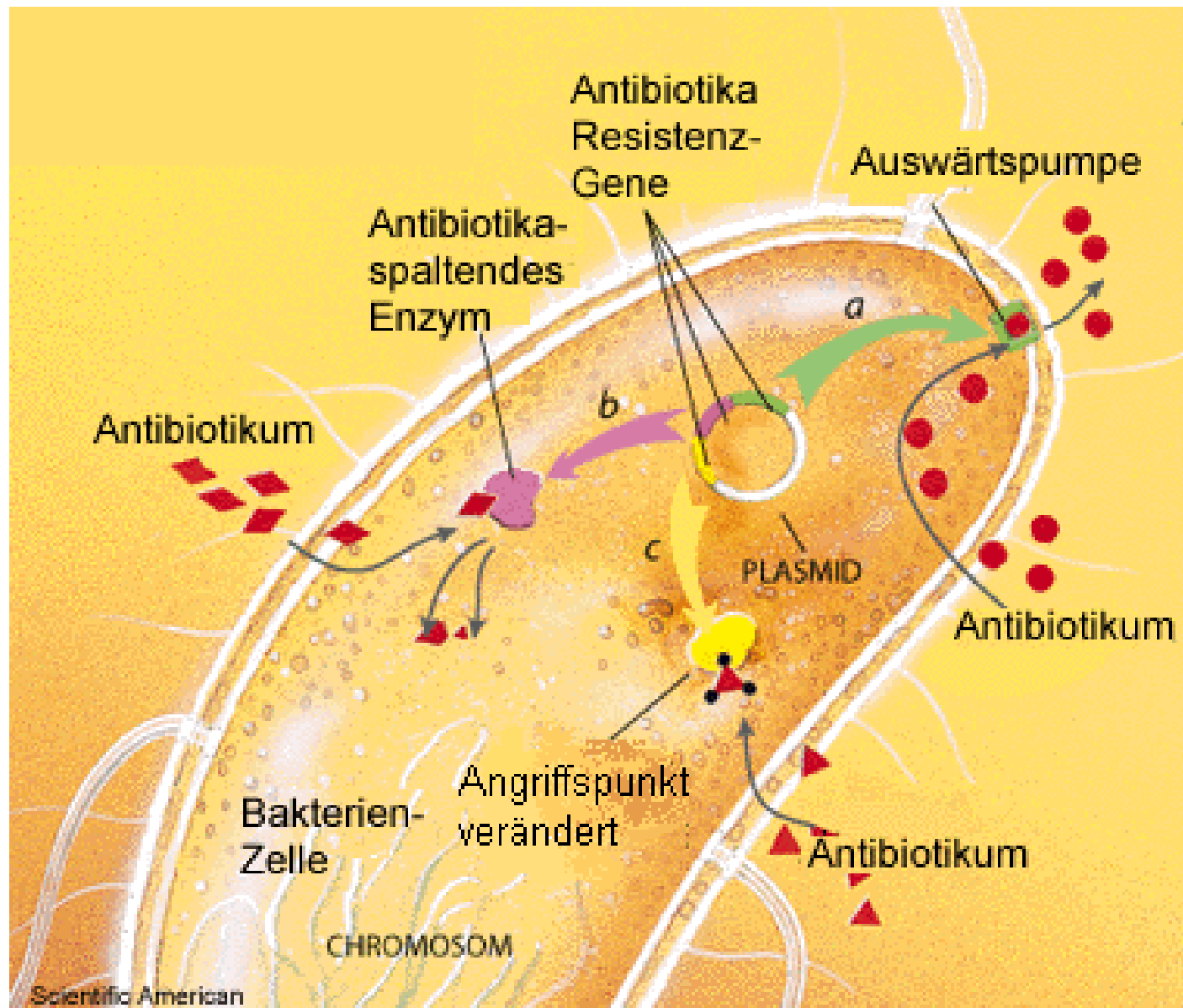


1 Transformation

2 Konjugation

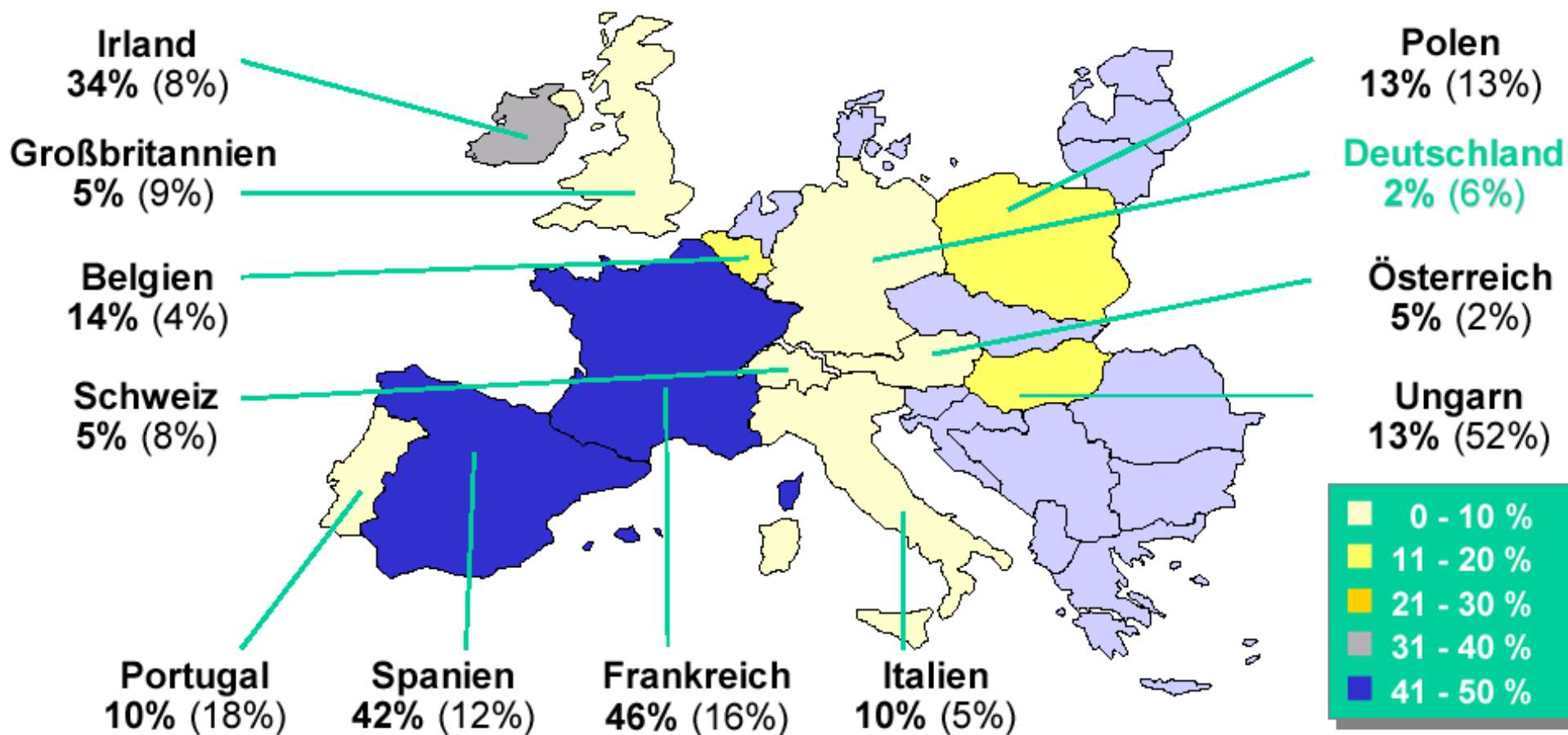
3 Transduktion

Antibiotikaresistenz: Mechanismen



Resistenzmechanismus	Antibiotikum	
Antibiotikum-spaltende Enzyme		
β -Lactamase, Penicillinase	Ampicillin, Penicilline	●
Chloramphenicol Acetyltransferase	Chloramphenicol	
Aminoglycosid Acetyltransferase und Aminoglycosid- Nucleotidyltransferase Aminoglycoside Phosphotransferase	Aminoglycoside wie Gentamycin. Kanamycin, Streptomycin	●
Dihydrofolate Reductase	Trimethoprim	●
Mutationen		
Mutationen am D-Alanin Transport- System	D-Cycloserin	
Verhinderung der Bindung ans Ribosom; Verhinderung der Aufnahme	Kasugamycin	
Mutationen in der DNA Gyrase verhindert die Bindung	Nalidixinsäure	
Mutationen in der B- Untereinheit der RNA-Polymerase verhindert die Bindung	Rifampicin	●
Resistenzgen verhindert Spaltung der DNA	Zeocin	
Genmutation verhindert Wirkung	Spectinomycin	
Auswärtspumpen		
eine aktive Membran-Pumpe befördert Tetracyclin nach außen	Tetracycline	●

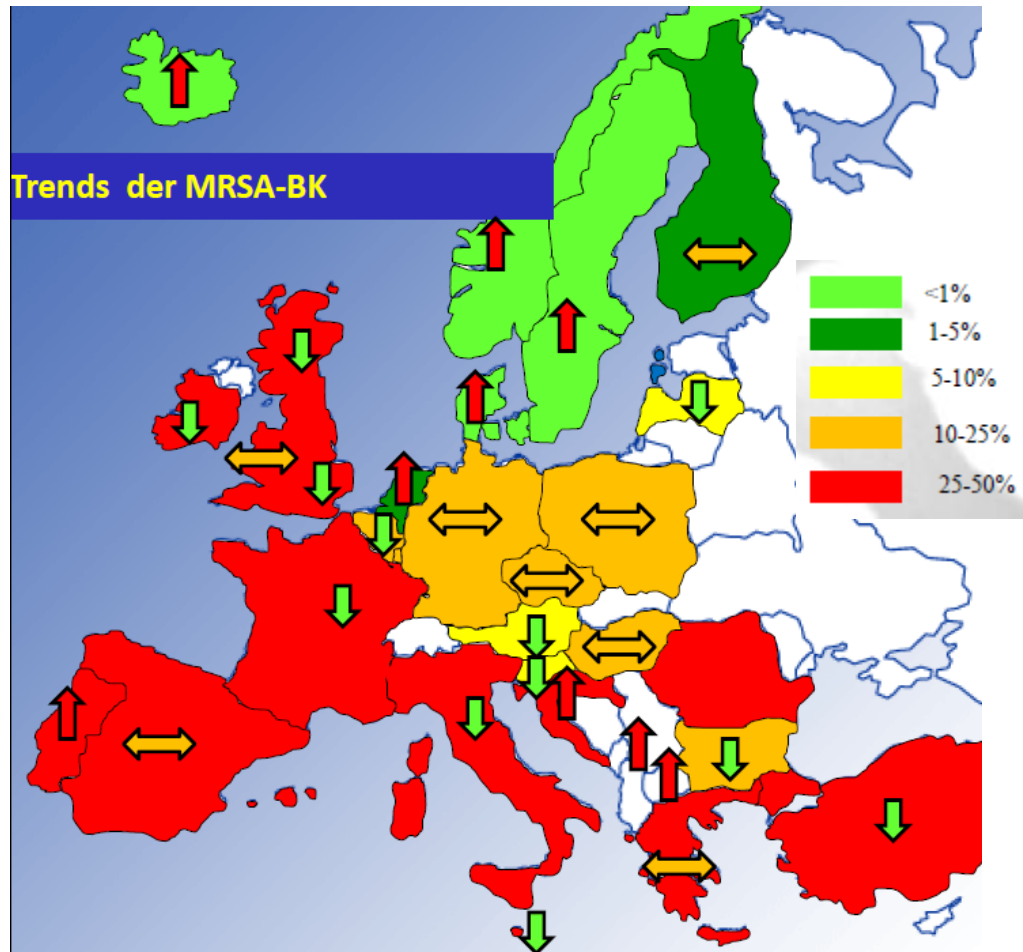
Penicillin G-Resistenz in Europa bei Pneumokokken



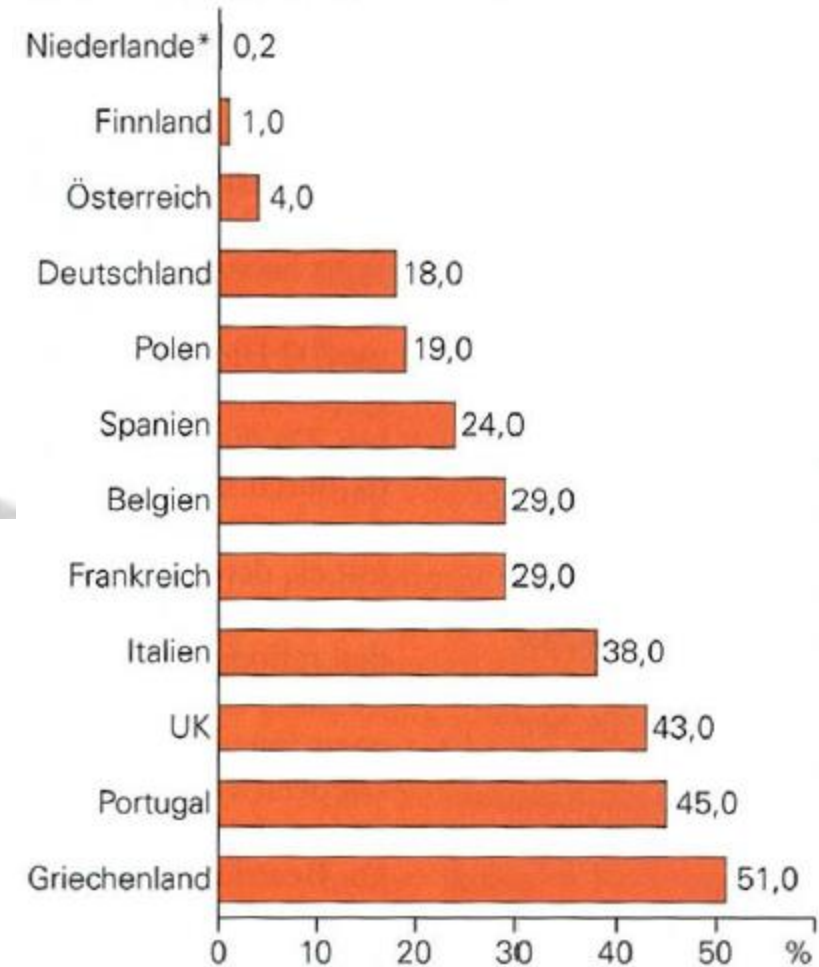
Zahlen in Klammern: zusätzlicher Anteil intermediärer Stämme

www.protekt.org

MRSA: 2010



2006



Krankenhausinfektionen:

In den Kliniken Europas sterben hochgerechnet ca. 91 000 Patienten / Jahr an Krankenhausinfektionen (Plos Medizin).

Ca. 2,6 Millionen Krankenhausinfektionen:

Pneumonien, Sepsis, Harn- und Wundinfektionen

Für Deutschland (geschätzt):

- ca. 500 000 Krankenhausinfektionen
- **ca. 15 000 Todesfälle**
- **1000 – 4000 Todesfälle aufgrund multiresistenter Keime**

Grund für die Zunahme

- zu viele Antibiotikaeinnahmen
- Keine mikrobiologische Diagnostik (Screening)
- Personal:Patientenverhältnis = keine Umsetzung von Hygiene
- keine prophylaktische ambulante Weiterbehandlung von MRSA-Trägern

Zusätzliche Kosten: pro MRSA-Patient: 5.000 € bis 20.000 €,
Deutschland: 170 Mio € pro Jahr

Vermeidung unnötiger antibiotischer Therapie:

ein Antibiotikum ist kein Antipyretikum!

Möglichst gezielte Therapie

- Erregerisolation anstreben (wenn möglich vor Beginn der AB-Therapie)
- „Schmalspektrum“-Antibiotika den sog. „Breitspektrum“-Antibiotika vorzuziehen
- ggf. Umsetzen nach Erhalt des Antibiotogramms (von breit auf gezielt)

Ausreichend hohe Dosierung

Dosisanpassung bei z.B. Leber-/Niereninsuffizienz

Spiegelbestimmung bei Antibiotika mit geringer therapeutischer Breite

Therapiedauer:

- Bis 48-72 h nach klinischer Besserung mit Entfieberung, jedoch frühestens nach 5 Tagen
- Therapiedauer \geq 7-10 Tagen bedarf einer Begründung

Antibiotika nicht zu häufig umsetzen:

auch bei „richtiger“ Therapie tritt Entfieberung häufig erst nach 2-3 Tagen ein

Wenn AB nach 3-4 Tagen noch nicht anspricht, überlegen: falsches AB?, falscher Erreger (Viren, Pilze?), Substanz erreicht Infektionsort nicht?, Abszess?, Fremdkörper? (Katheter), Drug-Fever?

Die meisten **Lokalantibiotika** können durch Antiseptika ersetzt werden.

Vermeidung unnötiger antibiotischer Therapie: Möglichst gezielte Therapie
Schnelltest, ob die Infektion viral oder bakteriell bedingt ist?

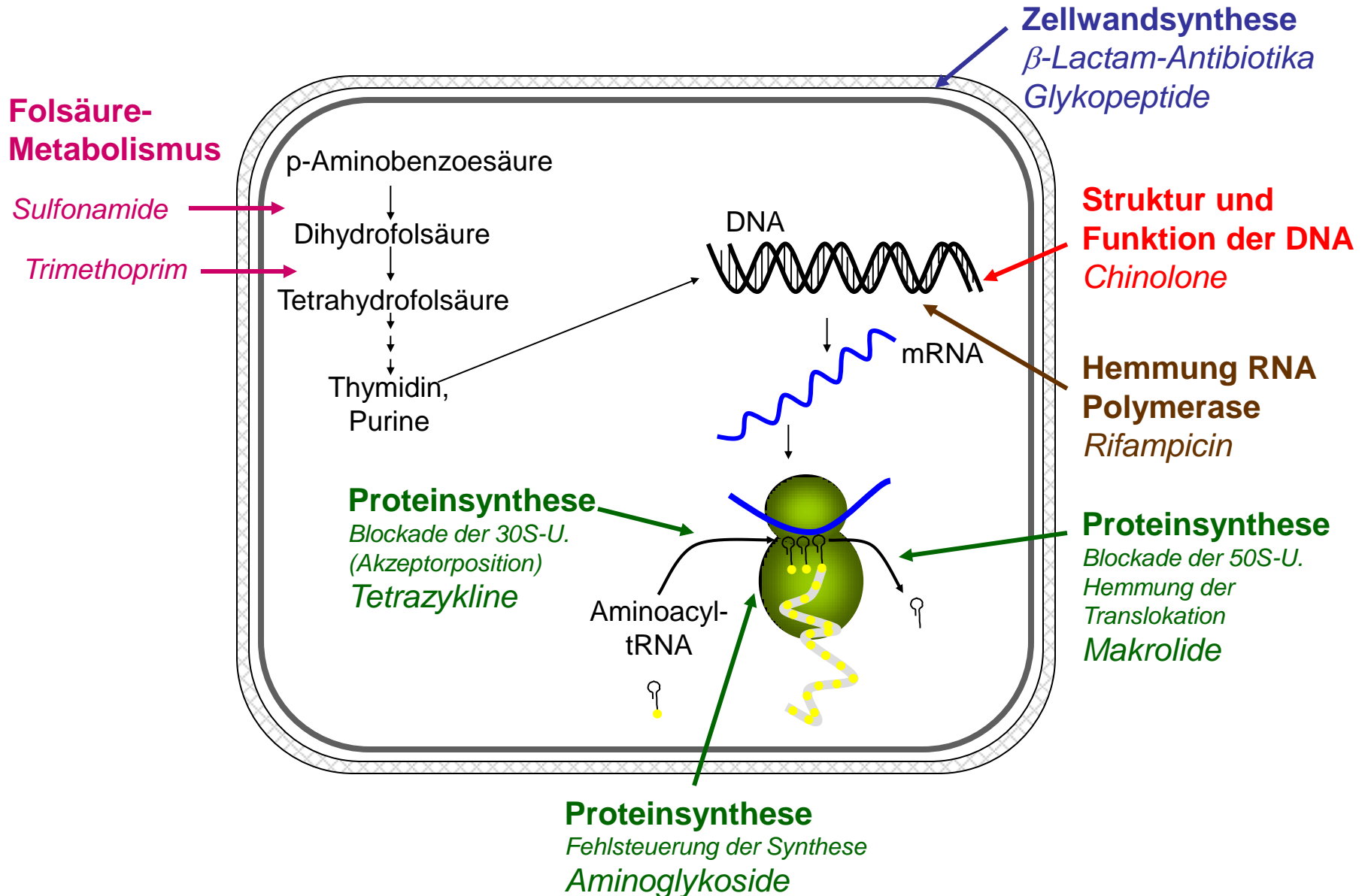
CRP-Schnelltest (funktioniert wie ein Blutzuckertest)

Anstieg = Hinweis für bakterielle oder virale Infekte?


Erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) ist ein **Entzündungsparameter**,
der **bei bakteriellen Infekten** in der Regel schneller und stärker ansteigt als bei
viralen Infektionen.

Der Grenzwert liegt für Gesunde bei 0,5 mg/dl
(aber auch abhängig von der Analysemethode).


Antibiotika (Wirkorte)



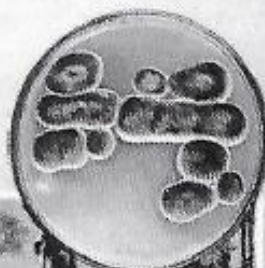
Antibiotika (Grundlagen)

<u>Bakterizide Antibiotika</u>	<u>Bakteriostatische Antibiotika</u>
Keimabtötung	rev. Hemmung der Bakterienvermehrung
MBK = min. bakterizide Konzentration (min. AB-Konz. mit bakterizider Wirkung)	MHK = minimale Hemmkonzentration (min. AB-Konz. mit bakt.-stat. Wirkung)
<div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <p>β-Laktam-AB (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobaktame)</p> <p>Glykopeptidantibiotika (z.B. Vancomycin)</p> <p>Fosfomycin</p> </div> <p>Aminoglykoside (z.B. Gentamicin)</p> <p>Gyrasehemmer / Chinolone</p> <p>Rifampicin</p> <p>Nitroimidazole (z.B. Metronidazol)</p>	<div style="text-align: center;">  <div style="border: 1px solid black; background-color: yellow; padding: 5px; display: inline-block;">Zellwandsynthese</div> </div> <p>Tetracycline</p> <p>Makrolide</p> <p>Lincosamine (z.B. Clindamycin)</p> <p>Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfomethoxazol)</p>

<u>Bakterizide Antibiotika</u>	<u>Bakteriostatische Antibiotika</u>
Keimabtötung	rev. Hemmung der Bakterienvermehrung
MBK = min. bakterizide Konzentration (min. AB-Konz. mit bakterizider Wirkung)	MHK = minimale Hemmkonzentration (min. AB-Konz. mit bakt.-stat. Wirkung)
β-Laktam-AB (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobaktame) Glykopeptidantibiotika (z.B. Vancomycin) Fosfomycin	<div data-bbox="1108 625 1750 708" data-label="Text"> <p>Translation/Proteinsynthese</p> </div> <div data-bbox="1348 714 1414 839" data-label="Image"> </div>
Aminoglykoside (z.B. Gentamicin)	Tetracycline Makrolide Lincosamine (z.B. Clindamycin)
Gyrasehemmer / Chinolone Rifampicin Nitroimidazole (z.B. Metronidazol)	Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfomethoxazol)

<u>Bakterizide Antibiotika</u>	<u>Bakteriostatische Antibiotika</u>
Keimabtötung	rev. Hemmung der Bakterienvermehrung
MBK = min. bakterizide Konzentration (min. AB-Konz. mit bakterizider Wirkung)	MHK = minimale Hemmkonzentration (min. AB-Konz. mit bakt.-stat. Wirkung)
<p>β-Laktam-AB (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobaktame)</p> <p>Glykopeptidantibiotika (z.B. Vancomycin)</p> <p>Fosfomycin</p> <p>Aminoglykoside (z.B. Gentamicin)</p>	<div>Transkription/Nukleinsäuresynthese</div>  <p>Tetracycline</p> <p>Makrolide</p> <p>Lincosamine (z.B. Clindamycin)</p>
<p>Gyrasehemmer / Chinolone</p> <p>Rifampicin</p> <p>Nitroimidazole (z.B. Metronidazol)</p>	<p>Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfomethoxazol)</p>

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



FROM ORDINARY
MOLD—
*the Greatest Healing
Agent of this War!*

On the gray, green-and-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the miraculous substance first discovered by Dr. Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most powerful weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Recent research on mice was already a part of Schenley's enterprise. Schenley Laboratories were well able to meet the problem of large-scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the thunderous battle of this war has subsided to pages of silent print in a history book, the greatest event of World War II may well be the discovery and development — not of atom-bomb or rocket weapons, but of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing more unbelievable acts of healing on scores far back from the front. Thousands of men will return home, who otherwise would not have had a chance. Better still, more and more of this precious drug is now available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass production, its use by Schenley Laboratories, Inc. and the 20 other firms designated by the government to make penicillin, is available in ever-increasing quantity, at progressively lower cost.

Look to "THE DOCTOR RECOMMENDS" section ANYTHING MAGAZINE. Tuesday editions.
C. S. S. has your paper for time and again.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.

Greenwich, Indiana

Producers of PENICILLIN-Schenley



PENICILLIN CURES GONORRHEA [Clap-Gleet-Dose] IN - 4 - HOURS

If You Have An Unnatural Discharge
From Your Sex Organs See Your
Doctor or Clinic Today

They Now Have Penicillin for
Your Treatment

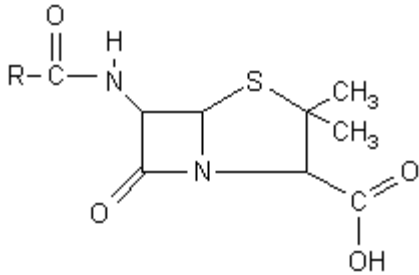
The Drug Is Furnished Them Free by the
Louisiana State Health Dept.

Drug Stores and Quack Doctors Cannot
Cure You

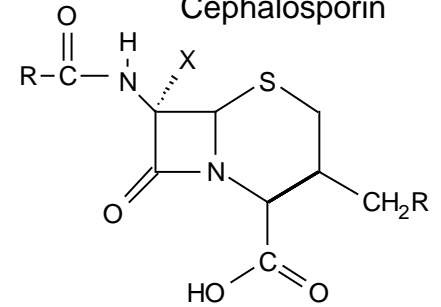
Pharmakologie

β -Lactam-Antibiotika

Penicillin

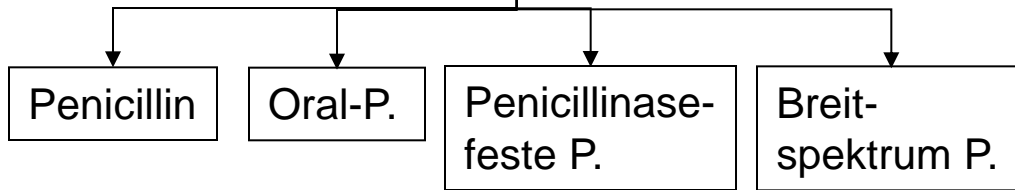


Cephalosporin



Penicillin-Derivate

Cephalosporine



Penicillin G

Penicillin V

Isoxazoly-penicilline

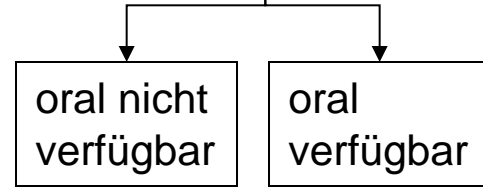
- Oxacillin
- Dicloxacillin
- Flucloxacillin

Amino-penicilline

- Ampicillin
- Amoxicillin

Acylamino-penicilline

- Mezlocillin
- Piperacillin



Gruppe 1

- Cefazolin

Gruppe 2

- Cefuroxim
- Cefotiam

Gruppe 3a

- Cefotaxim

Gruppe 3b

- Ceftriaxon
- Ceftazidim

Gruppe 4

- Cefepim

Gruppe 5

- Ceftarolin

Gruppe 1

- Cefalexin (Cephalexin®)

- Cefaclor Panoral®

- Cefadroxil (Grüncef®)

Gruppe 2

- Loracabef®

- Cefuroxim-Axetil (Elobact®)

Gruppe 3

- Cefpodoxim-Proxetil (Orelax®)

- Cefixim (Cephoral®)

- Ceftibuten (Keimax®)

Carbapeneme

Monobaktame (Aztreonam)

+/- β -Lactamaseinhibitoren

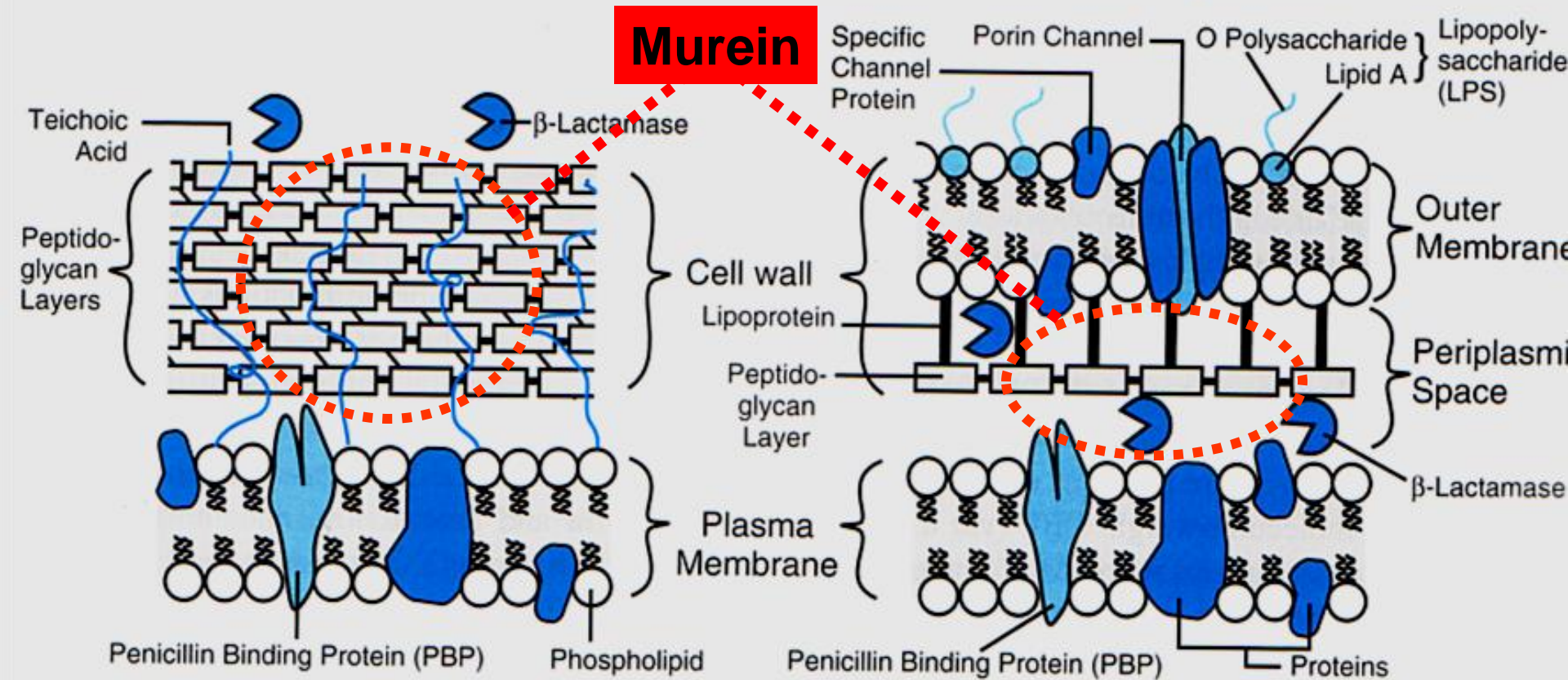
- Clavulansäure
- Sulbactam
- Tazobactam

Aufbau der Bakterienzellwand

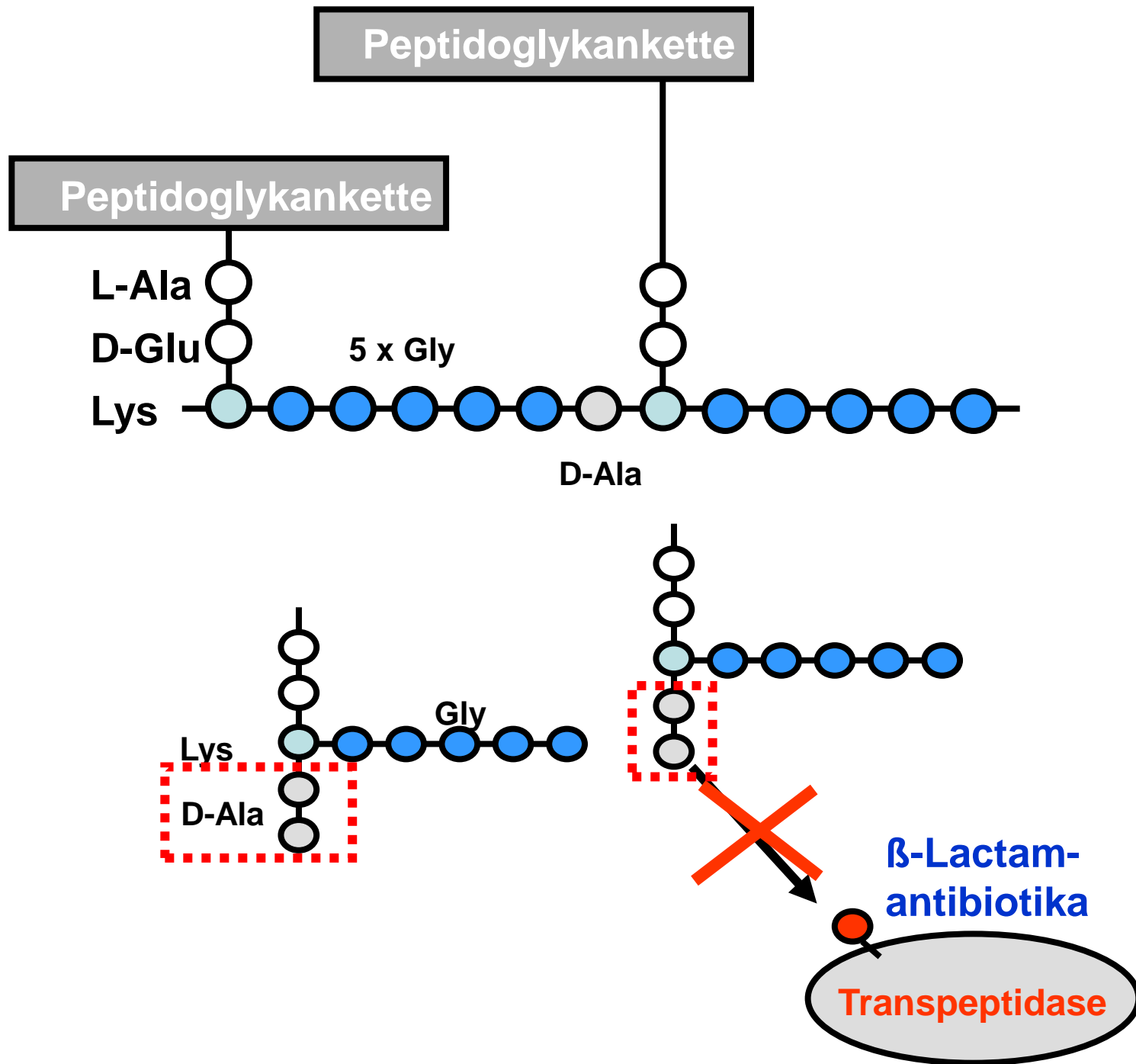
Gram Positive

Gram Negative

Murein



PBP = an der Zellwandsynthese beteiligte Peptidasen (z.B. Murein-Transpeptidase)



Allgemeine Eigenschaften der β -Lactam-Antibiotika

- dringen kaum (oder nicht) in Körperzellen ein
→ wirken gegen extrazellulär vorliegende Erreger
- unterschiedliche Bindung an Plasmaproteine,
meist sehr labil und leicht reversibel
- kaum metabolisiert
! immunogene Penicillinkonjugate → Bildung von Antikörpern → Allergie
- **Exkretion: unverändert ausgeschieden** (meist kurze HWZ, außer Ceftriaxon)
renale Elimination (glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion)

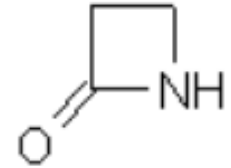
Betalactam-Antibiotika

4 Klassen:

Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobaktame

Einheitliches Merkmal:

Beta-Lactam-Ring als aktives antibakterielles Zentrum



Pharmakodynamik:

Bakterizid auf proliferierende Bakterien (Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese [Trans- und Carboxy-**Peptidasen** = **PBP**]: osmotische Instabilität)

Kaum intrazelluläre Wirkung!

Pharmakokinetik und Resistenz:

Sehr **kurze HWZ**, **Elimination** vorwiegend unverändert **renal** (aktive Sekretion!)

Resistenz: 1) Beta-Lactamasen:

> **340 verschiedene β -Lactamasen** -> zunehmende Problematik

2) Bildung von PBP mit verminderter Affinität der β -Lactam-Antibiotika

Wichtigste Nebenwirkung:

Allergie (u.U. anaphylakt. Reaktion)

Allergierate bei Penicillinen am höchsten, meist **Kreuzallergie unter den Penicillinen**; etwa **8% Kreuzallergie zu Cephalosporinen**

Sensibilisierung: oral < parenteral < **lokal (obsolet!)**

Gründe für eine Resistenz gegenüber Penicillinen

Fehlen einer Bakterienzellwand

z.B. Mycoplasmen

intrazelluläres Wachstum der Bakterien

z.B. Chlamydien

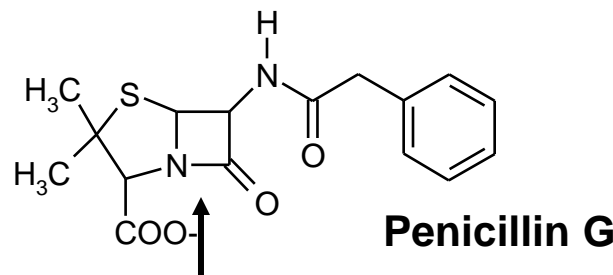
mangelnde Zellwandsynthese

Ruhephase

schlechte Penetration durch die äußeren Zellwandschichten

penicillinundurchlässige Poren

β -Lactamase-Bildung

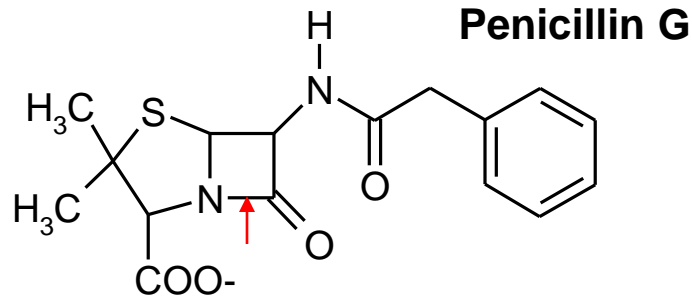


unempfindliche Penicillin-bindende Proteine

mangelnde Aktivierung autolytischer Bakterienenzyme in der Zellwand

„Toleranz“

Kombination von Penicillinen mit β -Lactamaseinhibitoren



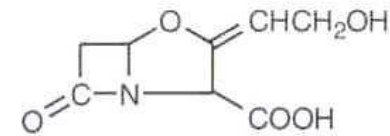
Irreversible Hemmung von β -Lactamasen (kovalente Bindung, Suizidinhibitor)

Erweiterung des Wirkspektrums von Penicillinen (Resistenzen durch β -Lactamasen)

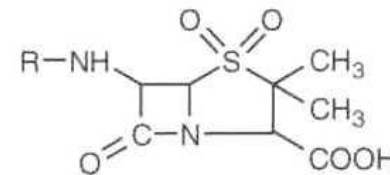
nicht alle β -Lactamasen inhibiert

Gefahr der Induktion von β -Lactamasen

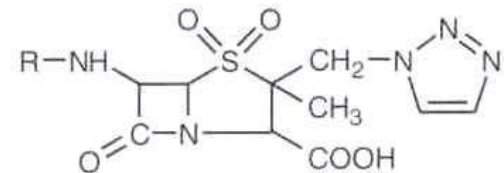
Clavulansäure



Sulbactam



Tazobactam



β -Lactamaseinhibitoren

Amoxicillin + Clavulansäure (Augmentan®)

Ampicillin + Sulbactam (Unacid®)

Sulbactam (Monosubstanz) (Combactan®)

Penicilline - Nebenwirkungen

Allergie
(1-10 % !)

Anaphylaxie (0,05%, in 10% letal)

Exanthem

Vaskulitis



Darmflora ↓

Durchfälle, Kolitis

Vitamin K-Mangel (*)

Pseudoallergie

Exanthem, Neutro-, Granulopenie,
Schüttelfrost, Myalgie („drug fever“)

Neurotoxizität

Krampfanfälle (intrathekale Gabe,
Meningitis, Epilepsie, Niereninsuff.)

(*) Beeinträchtigung Vit. K-produzierender Darmkeime

Übersicht über Antibiotika-Gruppen (o = oral, p = parenteral)

Gruppe	Beispiele	p / o	Wirkpektrum
PENICILLINE			
Penicilline	Benzylpenicillin (= Penicillin G) Phenoxymethyl-Penicillin (Penicillin V)	p o	Wirksam gegen Streptokokken einschl. Pneumokokken
Aminopenicilline	Amoxicillin Ampicillin	o p / o	- Penicillin-Wirkpektrum - Wirksam gegen Enterokokken und ei- nige wenige gramnegative Erreger oh- ne Betalaktamase-Produktion - Nicht wirksam gegen Staphylokokken und Anaerobier mit Betalaktamase- Produktion
Aminopenicilline / Betalaktamase-Inhibitoren	Amoxicillin / Clavulansäu- re Ampicillin / Sulbactam	p / o p / o	- Penicillin-Wirkpektrum - Wirksam gegen Enterokokken und ei- nige gramnegative Erreger mit Beta- laktamase-Produktion
Acylaminopenicilline	Mezlocillin Piperacillin	p p	- Wirksam im grampositiven Bereich ein- schl. Enterokokken - Nicht wirksam gegen Betalaktamase- produzierende Staphylokokken - Wirksam gegen gramnegative Erreger ohne Betalaktamase-Produktion - Unterschiedliche Aktivität gegen Pseu- domonaden
Acylaminopenicilline / Betalaktamase-Inhibitoren	Piperacillin / Tazobactam	p	- Wirksam im grampositiven Bereich ein- schl. Enterokokken
Isoxazolympenicilline	Flucloxacillin Oxacillin	p / o p / o	Wirksam gegen grampositive Erreger mit Betalaktamase-Produktion (Staphylo- kokken-Penicilline)

Betalactam-Antibiotika:

Penicilline

	Penicillin-Klassen	Säure stabil	Penicil linase stabil	Gute Wirksamkeit / Besonderheiten
Schmalspektrum-P.	<u>Benzyl-P.:</u> Penicillin G	-	-	Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Treponemen, Borrelien, (zunehmende Resistenz von Pneumo- + Gonokokken)
	<u>Phenoxy-P.:</u> Penicillin V	+	-	„ Oralpenicillin “; Wirkspektrum entspricht Penicillin G
	<u>Isoxazolyl-P.:</u> (Oxacillin), Flucloxacillin	+	+	ausschl. penicillinase-bildende Staphylokokken (bis zu 80% der Staph.); schlecht gewebeängig
Breitspektrum-P.	<u>Amino-P.:</u> Amoxicillin Ampicillin	+	-	Spektrum wie Penicillin G (aber schwächer) plus Enterokokken, Listerien, Proteus, E. coli, Haemophilus influenzae NW: häufig Störung der Darmflora -> Diarrhoe , cave: C. diff.! Amoxicillin gut oral wirksam
	<u>Acylamino-P.:</u> Piperacillin	-	-	bes. im gramnegativen Bereich (einschließlich Pseudomonas), jedoch unvollst. Staphylokokken-Wirksamkeit, daher nur in Kombination einsetzen (s.u.)
	<u>P. / β-Lactamaseinhibitor:</u> Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Piperacillin/Tazobactam	<div style="border: 2px solid red; border-radius: 50%; padding: 5px; display: inline-block;">++ +/- -/-</div>	+	Indikationserweiterung um β-Lactamasebildner Cave: nur ein Teil der β -Lactamasen können gehemmt werden!

Gruppe	Beispiele	p / o	Wirksspektrum
CEPHALOSPORINE			
Gruppe 1	Cefazolin Cefalexin Cefadroxil Cefaclor	p o o o	<ul style="list-style-type: none"> - Wirksam gegen grampositive und einige wenige gramnegative Bakterien - Stabil gegenüber Penicillinase aus Staphylokokken - Instabil gegenüber Betalaktamasen gramnegativer Bakterien
Gruppe 2	Cefuroxim Cefotiam	p / o p	<ul style="list-style-type: none"> - Gut wirksam gegen grampositive und gramnegative Bakterien - Stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken und den meisten Betalaktamasen gramnegativer Bakterien
Gruppe 3a	Cefotaxim Ceftriaxon Ceftibuten Cefixim Cefpodoxim	p p o o o	<ul style="list-style-type: none"> - Deutlich besser wirksam als Gruppe 1 und 2 gegen gramnegative Bakterien - Stabil gegenüber zahlreichen Betalaktamasen gramnegativer Bakterien - Schwächer wirksam gegen einige grampositive Bakterien - Unwirksam gegen Enterokokken, gegen Staphylokokken schwach wirksam
Gruppe 3b	Ceftazidim	p p	Wirkungsspektrum wie Cephalosporine Gruppe 3a mit zusätzlich guter Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden
Gruppe 4	Cefepim	p	Sehr breites Wirksspektrum
Gruppe 5	Ceftarolin	p	Auch bei MRSA-Infektionen wirksam

Alle Cephalosporine sind unwirksam gegen Enterokokken („Enterokokkenlücke“)

Carbapeneme: Imipenem, Meropenem

Imipenem / Cilastatin	p	Breites Wirkspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich inkl. der Anaerobier
Meropenem	p	
Ertapenem	p	
Doripenem	p	

Erregerspektrum:

fast das gesamte Erregerspektrum (incl. Pseudomonas, Anaerobier, ESBL-Bildner) ^{*} ⇒ Reserveantibiotikum mit derzeit breitem Spektrum!

Lücken im Erregerspektrum:

MRSA, C. diff., Legionellen, Chlamydien, Mycoplasmen

Unterschiede Meropenem vs. Imipenem:

Meropenem: verbesserte Aktivität gegen gramnegative Bakterien (u.a. Pseudomonas), aber schwächere Aktivität gegen grampositive Bakterien

Imipenem: Kombination mit Cilastatin (=rev Dehydropeptidase I-Inhibitor)

Indikationen:

Initialtherapie schwerer lebensbedrohlicher Infektionen (vor Erregernachweis);
Mischinfektionen; **Sepsis**; Meningitis (cave: nur Meropenem);
Infektionen mit **Acinetobacter baumannii** oder ESBL-Bildnern

Wichtige Kombinationspartner (synergistische Wirkung):

Gentamicin oder Ciprofloxacin	→ Pseudomonas
Vancomycin	→ Staph. Aureus
Metronidazol	→ Anaerobier

^{*}enhanced spectrum beta-lactamase

Monabactame: Aztreonam

Allgemeines

Theoretisch interessant, aber insgesamt **geringe klinische Bedeutung**;
Unübliches β -Lactam-Antibiotikum (besteht nur aus halbem β -Lactamring)
Das Vancomycin Pendant im gramnegativen Bereich

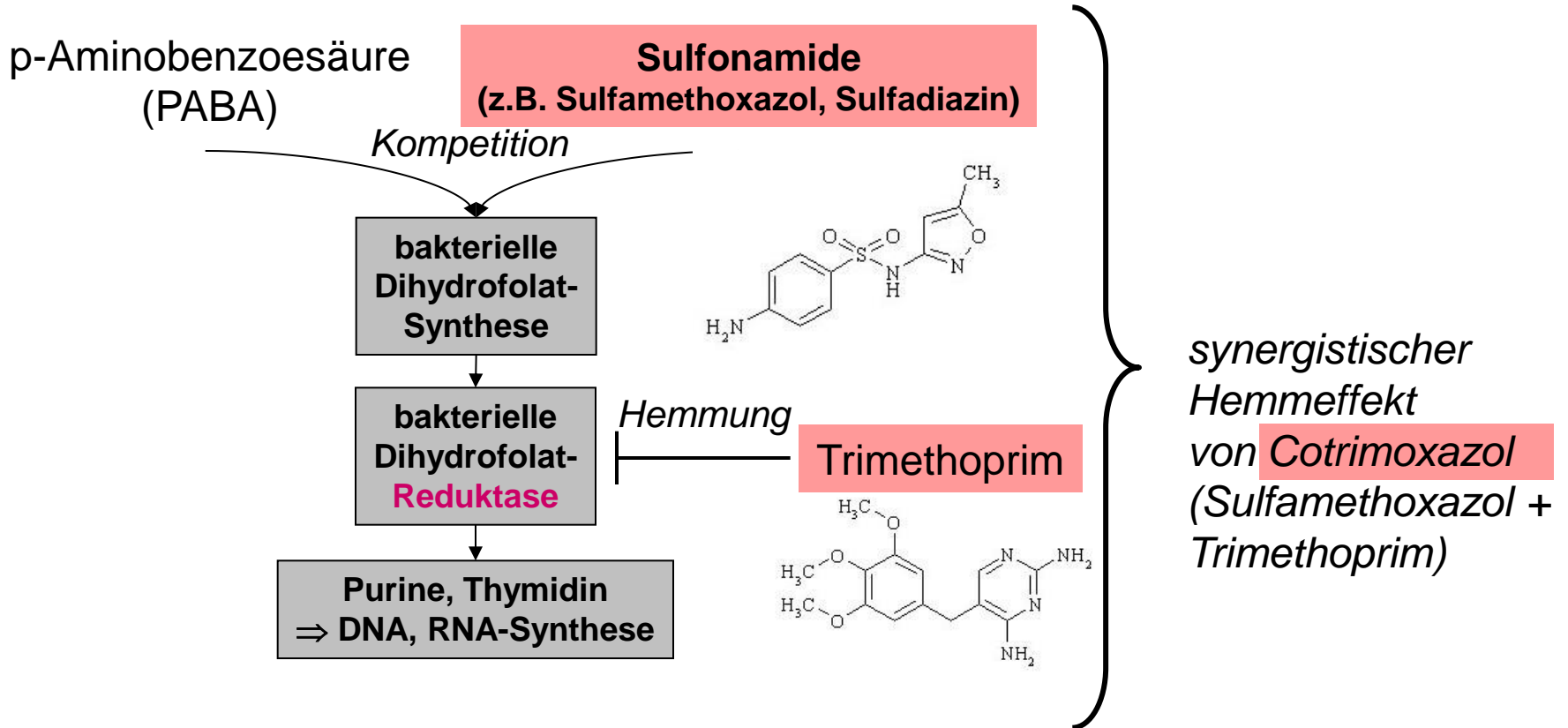
Erregerspektrum:

Fast alle **gramnegativen Stäbchen** (incl. **Pseudomonas**)
Wirkt nicht gegen grampositive Bakterien, wirkt nicht gegen Anaerobier

Indikationen:

Komplizierte Harnwegsinfektionen durch sonst resistente Keime;
in Kombination zur **Pseudomonas-Therapie**;
Reservepräparat für Kombinationstherapie

Sulfonamide + Trimethoprim



Kombination: Sulfonamid + Trimethoprim

Trimethoprim mit oder ohne Sulfonamid	Trimethoprim ebenso wirksam wie Co-trimoxa- zol (hier evtl. NW durch den Sulfonamidanteil)	o	- Wirksam gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien - Wirksam bei eitriger Bronchitis, Reisediarrhö, Pneumocystis jiroveci. Bei Harnwegsinfektionen Resistenzen.
--	---	---	--

Sulfamethoxazol und Trimethoprim (Cotrim, Cotrimoxazol)

→ enteral verfügbar; **renal** eliminiert

Indikationen:

Harnwegsinfektionen; Prophylaxe Pneumocystis carinii-Infektionen (AIDS, Leukämie); Sanierung von Salmonella typhi-Dauerausscheidern

Unerwünschte Wirkungen (Sulfonamid-Komponente):

Überempfindlichkeitsreaktionen (schwere Hautreaktionen [SJS, Lyell-S.]);

Phototoxizität; Hämatotoxizität; Nephrotoxizität, teratogen
(**KI in Schwangerschaft**)



Besonderheit:

Sulfasalazin (Azulfidine®) → gering-resorbiertes Sulfonamid → Spaltung im Colon: Sulfapyridin + 5-Aminosalizylsäure (Wirkkomponente),
Cave: Kreuzallergien

Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Gruppe 1	Norfloxacin	o	<ul style="list-style-type: none"> - Im wesentlichen auf Harnwegsinfektionen beschränkte Indikation - Wirksam im gramnegativen Bereich
Gruppe 2	Ofloxacin Ciprofloxacin	p / o p / o	<ul style="list-style-type: none"> - Teilweise systemisch anwendbar, breite Indikation - Stärker wirksam gegen gramnegative Erreger als Gruppe 1, teilweise mit Aktivität gegen Pseudomonas - Begrenzt wirksam gegen Pneumokokken, Staphylokokken und „atypische“ Pneumonieerreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen)
Gruppe 3	Levofloxacin	p / o	<ul style="list-style-type: none"> - Gut wirksam im gramnegativen und grampositiven Bereich einschl. Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken - Gute Aktivität gegen „atypische“ Pneumonieerreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen)
Gruppe 4	Moxifloxacin	p / o	Ahnliches antibakterielles Wirkspektrum wie Gruppe 3 mit verbesserter Aktivität gegen Anaerobier

Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

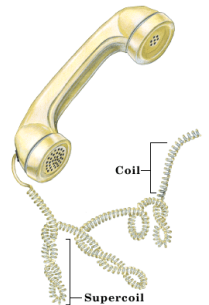
Eigenschaften/Wirkmechanismus:

- gute Resorption nach oraler Gabe
- **Wirkmechanismus:** hemmen bakterielle Topoisomerasen Typ II und IV (\Rightarrow bakterizid)
- gute Gewebegängigkeit, intrazelluläre Anreicherung (relativ hohes Verteilungsvolumen)

Einsatz:

Harnwegsinfekte; Infekte mit *Pseudomonas Aeruginosa* (Gruppe 2);
Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken (Gruppe 3),
Chlamydien, Mykoplasmen (Gruppe 4)

Gyrasen verursachen
„supercoiling“ der DNA



Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Nebenwirkungen

- Übelkeit/Erbrechen
- Krämpfe (cave Epilepsie!)
- **Knorpel- und Sehnenschädigung** (daher **bei Kindern zurückhaltend einsetzen**), vermehrtes Auftreten von:
Achillessehnenruptur, Aortenaneurismen, Aortendissektion
- gefährliche **Herzrhythmusstörungen** (QT-Zeitverlängerung, Torsades de pointes)
- während der Schwangerschaft kontraindiziert
- Leberschädigung

Markrücknahmen:

Grepa-
Spar-
Flero-
Trova-
Gati-
} floxazin

Fluorchinolone sollen möglichst wenig eingesetzt werden

Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

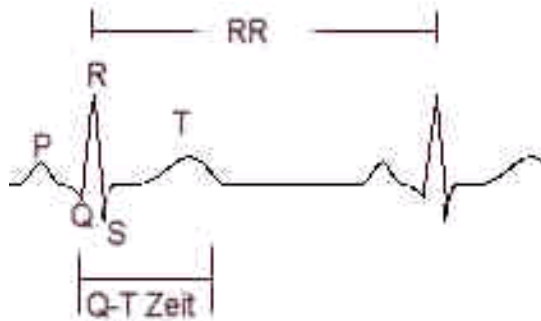
Pharmakokinetik

	Dosis (mg)	HWZ (h)	BV (%)	renal (%)
Norfloxacin	400	3	35	27
Ciprofloxacin	500	3	70	29
Ofloxacin	400	5	>95	73
Enoxacin	400	5	80	44
Levofloxacin	500	7	>95	80
Moxifloxacin	400	13	90	20

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz bei welchen?

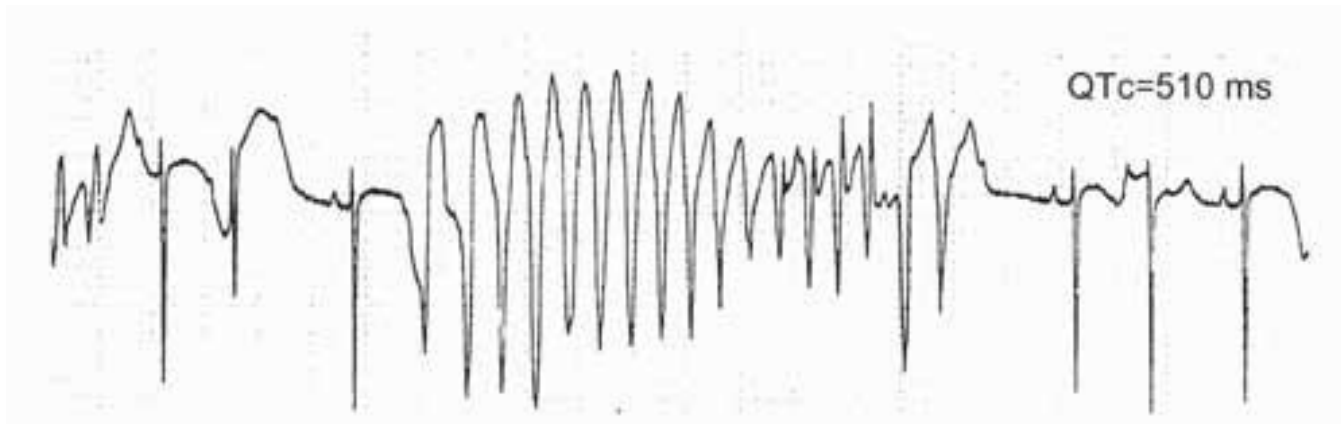
Ofloxacin, Levofloxacin

Typische Herzrhythmusstörung bei einem Patienten mit QT-Zeitverlängerung („torsades de pointes“)



$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

pathologisch wenn
> **430** (Männer) bzw.
> **450** (Frauen)



„QT-Zeitverlängerung“ als Arzneimittelnebenwirkung (Auswahl)

Gruppe	Wirkstoff (Beispiel)	Anwendung
Anästhetika	Epinephrin	Asthmatherapie
Asthmatherapie	Terfenadin	Allergien
Antihistaminika	Astemizol	Allergien
Antibiotika	Erythromycin	Infektionen: Lunge, Ohr, Hals
	Trimethoprim	Infektionen: Ohr, Lunge
	Sulfomethoxazol	Urogenitaltrakt
	Ciprofloxazin	Lunge, Magen/Darm etc.
Herzmedikationen	Chinidin, Amiodaron, Sotalol	Herzrhythmusstörungen
	Procainamid	Herzrhythmusstörungen
	Disopyramid	Herzrhythmusstörungen
	Probucol	Hoher Triglycerid/Cholesterinspiegel
Gastrointestinal	Cisaprid	Ösophagusreflux
Antimykotika	Ketokonazol	Pilzinfektionen
	Flukonazol	Pilzinfektionen
	Itrakonazol	Pilzinfektionen
Psychopharmaka	Amitriptylin (trizykl. Antidepress.)	Depressionen
	Phenothiazinderivate	Schizophrenie
	Haloperidol	Schizophrenie
	Risperidon	Schizophrenie
	Pimozid	Schizophrenie
Diuretika	Indapimid	Wasserausschwemmung, Ödeme
Immunsuppressiva	Tacrolimus	Transplantation, Autoimmunerkr.

Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)

Pharmakodynamik:

Bakterizid (Hemmung der Zellwandsynthese)

Pharmakokinetik:

Bei **oral**er Gabe kaum Resorption

Elimination: v.a. **renal** (Cave: Niereninsuffizienz -> Spiegelbestimmung)

Gute Penetration in Leber, Herz, Niere, Lunge, auch Abszesse; nicht in Knochen!

Wirkspektrum:

Ausschließlich **grampositiv** (Strepto-, Staphylo-, Enterokokken, Clostridien)

Indikationen:

i.v.: Schwere **Staphylokokken-Infektionen (auch MRSA)**, Reserve-AB gegen
Enterokokken (Cave: VRE), Fremdkörper-Infektionen

oral: **C.-diff.-assoziierte Diarrhö**, pseudomembranöse Enterokolitis

Pseudomembranöser Enterokolitis durch *Clostridium difficile*

Problemkeim: *Clostridium difficile*

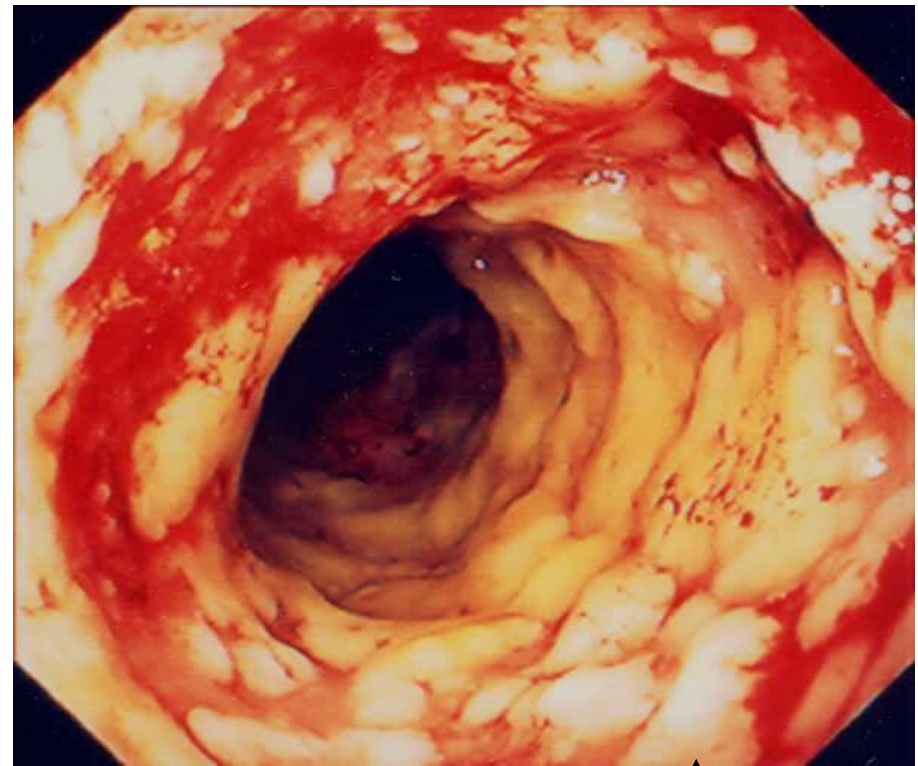
Infektionsquelle: Flora des
Gastrointestinaltrakts

Pathophysiologie: Keimvermehrung von
C. diff. unter antibiotischer Therapie
durch

Floraverschiebungen -> erhöhte
Toxinproduktion -> sekret. Diarrhö

**häufig unter Ampicillin/Sulbactam und
Clindamycin**

Klinik: *C.-diff.*-assoziierte Diarrhö,
pseudomembranöse Enterokolitis

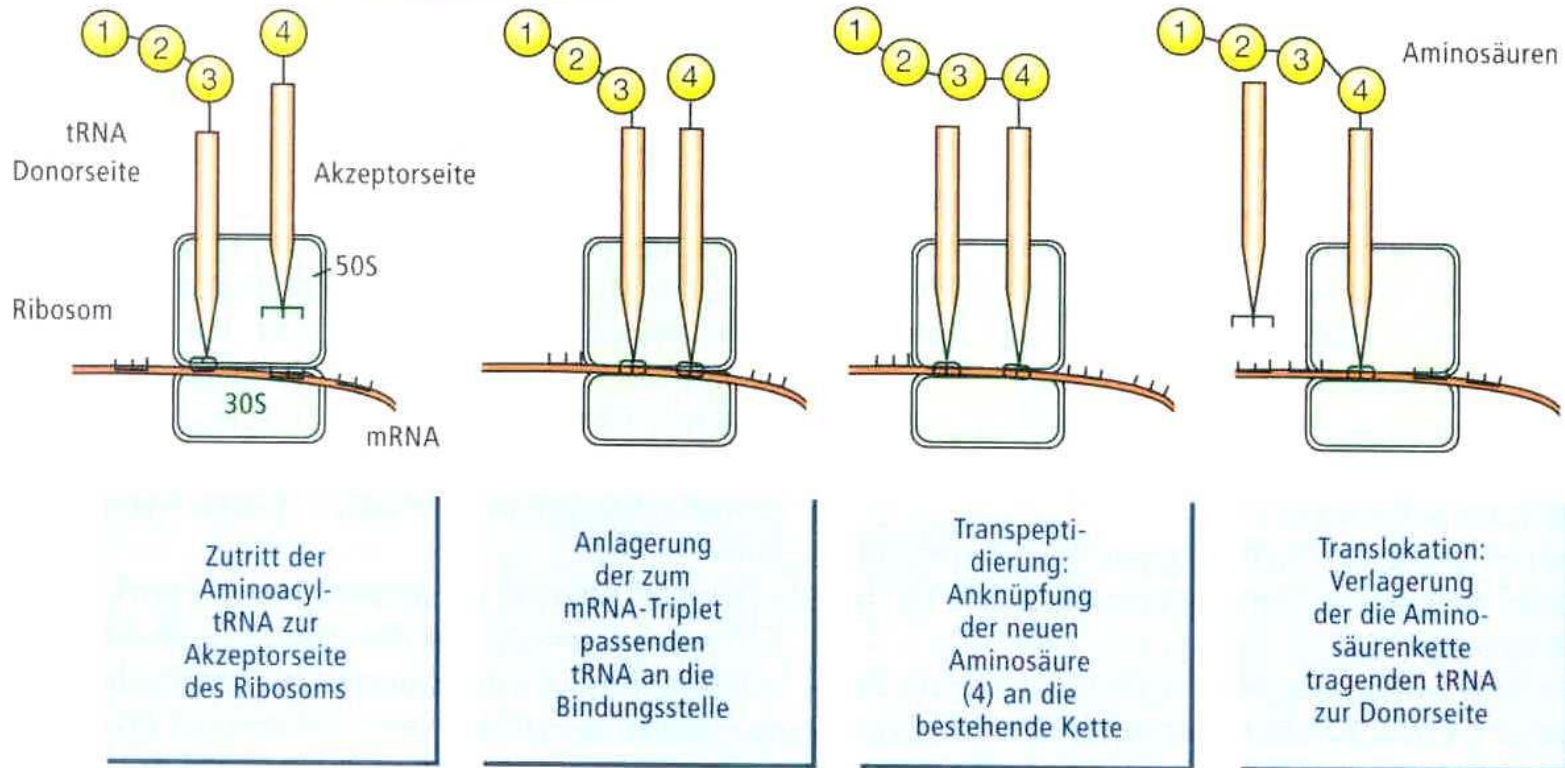


↑
Enterotoxin A
Enterotoxin B

Therapie *C.difficile*: orale Gabe von **Metronidazol** (3x 400 mg/d) oder bei
schwerem Verlauf **Vancomycin oral** (4 x 250-500 mg/d) oder (neu)
Fidaxomicin für 10 Tage bzw. bis Diarrhoe sistiert; u.U. Stuhl-Transplantation

Eingriff von Antiinfektiva in die Proteinbiosynthese

A: Normaler Ablauf



B: Eingriff von Antiinfektiva

Blockade der Akzeptorposition

**Tetracycline
Aminoglykoside**

Ablesefehler (Anticodon: Codon)

Amino-glykoside

Hemmung der Transpeptidierung

Chloramphenicol

Hemmung der Translokation

Makrolide

Aminoglykoside (Gentamicin, Amikacin)

Amikacin	p	- Wirksam gegen Enterobakterien
Gentamicin	p	- Wirksam gegen Pseudomonaden (ins-
Tobramycin	p	bes. Tobramycin)

Pharmakodynamik:

bakterizid (Hemmung der bakt. Proteinsynthese; + Synthese falscher Proteine)

Besonderheiten:

Als Monotherapie nur relativ schlecht wirksam, daher in erster Linie

Kombinations-Antibiotikum (meist mit β -Lactam-A.)

Pharmakokinetik:

Bei oraler Gabe praktisch fast keine **Resorption**

- renale Elimination (Anreicherung in der Nierenrinde!)

CAVE: Geringe therapeutische Breite (Oto-/Nephrotoxizität):

- einmalige Gabe/Tag und Spiegelkontrolle vor der nächsten Gabe
- regelmäßige HNO-Untersuchung

Wirkspektrum und Indikation:

Gut wirksam gegen: E. coli, Klebsiellen, Proteus, Pseudomonas, Staphylokokken

Schlecht wirksam gegen: Streptokokken, Haemophilus, Anaerobier

Indikationen:

i.v.: Kombinationspartner **bei schweren Infektionen** (Pneumonie, Endokarditis, Sepsis)

Lokal: infizierte Wunden, Augeninfektionen, Knochen-/Weichteil-I.

Unerwünschte Wirkungen von Aminoglykosiden

1) **Nephrotoxizität** (1-3 % Nierenschädigung, 10-15% funktionelle Einschränkung)

Einlagerung in Lysosomen der Tubuluszellen, kein Abbau

Anreicherung (wg Pka, geringe Rückdiffusion)

Zerstörung des lysosomalen Apparates → Absterben der Tubuluszelle

aber wegen Regeneration d. Tubuluszellen meist reversibel nephrotoxisch

2) **Ototoxizität** (ca. 2% Schädigung, funktionelle Einschränkung ca. 25%)

Übertritt in die Haarzellen des Innenohrs → irreversibler Verlust von Sinneshärchen

Hörstörungen (cochleär): Tinnitus; Gleichgewichtsstörungen (vestibulär): Schwindel

Wegen 1) + 2) geringe therapeutische Breite (verglichen mit β -Lactam-A.)

3) **Neurotoxizität: Neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung** (hohe Konzentrationen):

Vorsicht bei Myasthenia gravis!

Verminderung toxischer Komplikationen:

-Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

-Drug-Monitoring (Spitzen-, Talspiegel) und nur 1x tägl. Kurzinfusion (1h)

-Meidung oto-/nephrotox. Substanzen (z.B. Furosemid) [oder zeitlich versetzt geben]

-Begrenzung der Therapiedauer

Makrolide

Erythromycin	p / o	- Wirksam gegen „atypische“ Pneumonieerreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen) - Wirksam gegen Streptokokken einschl. Pneumokokken - Keine ausreichende Aktivität gegen Haemophilus influenzae
Azithromycin	o	- Wirkspektrum wie ältere Makrolide mit verbesserter Aktivität gegen Haemophilus influenzae - Telithromycin wirkt auch bei Erythromycin-resistenten Pneumokokken
Clarithromycin	p / o	
Roxithromycin	o	
Telithromycin	o	

Eigenschaften/Wirkmechanismus:

- enteral verfügbar
- **Wirkmechanismus:** Verhindern die Translokation der Peptidyl-t-RNA von der Akzeptor zur Donorstelle und damit die Elongation der Polypeptidkette am 50 S-Untereinheit d. Ribosoms (⇒ Bakteriostase)
- **Wirkspektrum:** 1) grampositive Bakterien; 2) gramnegative (Neisseria, Legionella, Haemophilus, Bordetella, Brucella und Anaerobier); 3) Zellwandlose (Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien); 4) Schraubenförmige (Treponemen, Borrelien, Campylobacter)

breites Wirkspektrum – Einsatz v.a. im ambulanten Bereich (**alternativ zu Penicillinen**) z.B:

1) hämolysierende A Streptokokken: Scharlach, Tonsillitis, Erysipel, Prophylaxe rheumatisches Fieber; 2) eitrige obere und untere Atemwegsinfektionen; 3) Keuchhusten; Helicobacter pylori etc.

Unerwünschte Wirkungen

GI-Störungen (reversibler cholestatischer Ikterus); QT-Intervall-Verlängerung,

WW mit anderen AM (die auch durch **CYP3A4** abgebaut werden oder QT-Verläng. bewirken)

Makrolide

Pharmakokinetik

	HWZ (h)	säurefest	BV (%)	P450
Erythromycin	2	-	25	+++
Clarithromycin	5	+	50	++
Roxithromycin	11	+	60	+
Azithromycin	20-40	+	40	-

Elimination über Leber (teilweise metabolisiert)

gute Gewebepenetration

Anreicherung: Gewebe und Phagozyten (v.a. Azithromycin)

gering Liquor-gängig

aber Plazenta-gängig

Makrolide

Nebenwirkungen

gastrointestinale Störungen (2-5 %)

Allergien (< 0,5 %)

selten: Hörstörungen (reversibel), Hepatotoxizität

Thrombophlebitis bei i.v.-Gabe

QT-Verlängerung (Torsade de pointes)

Interaktionen

Wirkverstärkung
über Hemmung von
CYP3A4

Theophyllin
Carbamazepin
Ciclosporin
Ergot-Alkaloide
Opiate

Statine
Terfenadin
HIV-Protease-
hemmer

Schwangerschaft

Erythromycin: erlaubt

Clarithromycin: nein, teratogen

andere Makrolide: ?

Tetrazykline

Doxycyclin	p / o	- Wirksam gegen „atypische“ Pneumonieerreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen), zunehmende Resistenz bei Pneumokokken
------------	-------	--

Indikationen: Mittel der Wahl bei intrazellulären Infektionen

(Chlamydien, Rickettsien, Mykoplasmen),

Breitspektrum-Antibiotika gegen zahlreiche grampos. und gramneg. Bakterien (Streptokokken, Neisserien, E.coli, Borrelien)

Unerwünschte Wirkungen

- **Bildung von unlöslichen Chelat-Komplexe mit Ca^{2+}**

Verminderung der Resorption durch Nahrung,

Einlagerung in Knochen und Zähne

→ Wachstumsstörung, Zahnverfärbung (gelb-braun)

Kontraindikation bei Schwangeren und Kindern unter 9 Jahren

- **GI-Störungen**
- **Phototoxizität**
- **Leberschäden** → fettige Degeneration der Leberläppchen (Überdosierung, Kumulation, Kombination mit hepatotoxischen Substanzen)
- **ZNS-Reaktionen** (Kopfschmerz, Übelkeit, Photophobie)
- **Katabole Effekte** (Blutbildveränderungen, Creatininanstieg, Proteinurie)
- **Allergien und lokale Reizerscheinungen**, eher selten

Lincosamide: Clindamycin

Pharmakokinetik

- gute orale Bioverfügbarkeit (90%)
- HWZ: 2,5 h
- placentagängig, Übergang in Muttermilch
- kaum Passage der Blut-Hirnschranke
- überwiegend (60%) biliäre Elimination (Leberinsuffizienz!)

Indikationen

- Ersatz für Penicilline/Cephalosporine (Abszesse, Tonsillitis)
- chronische Osteomyelitis
- Mischinfektionen mit Anaerobiern (Peritonitis, Adnexitis)
- Endokarditisprophylaxe (Dental- und HNO-Operationen)

Nebenwirkungen

- **Diarrhoe** häufig (5-20%!)
selten (1:10000) **pseudo-membranöse Colitis (am häufigsten von allen Antib.)**
(hohe Letalität!)
- **Hautausschläge (10%)**
- **Hepatotoxizität**
- **selten allergische Reaktionen**

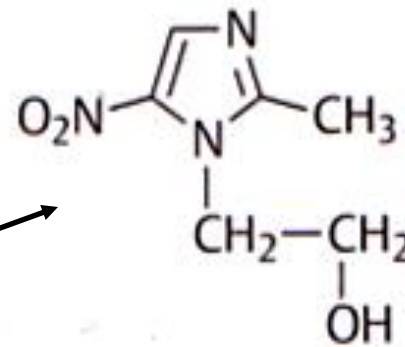
Weitere Translationshemmer (alle sind Reservemittel)

	Indikation	Besonderheiten
Chloramphenicol	<i>Reservemittel</i> Breitband, heute viele Resistenzen	Myelo- und Neurotoxizität, Grey-Syndrom
Linezolid	<i>Reservemittel</i> keine Kreuzresistenz mit Makroliden. Nosokomial- und Problem-Infekte (gr+, z.B. MRSA)	Myelotoxizität Leberfunktionsstörgn. Exantheme Fertilitätsstörungen (Anw. nur in Klinik!)
Quinupristin/ Dalfopristin	<i>Reservemittel</i> Nosokomial- und Problem-Infekte (gr+, z.B. MRSA)	nur in Kombination, Infusion per ZVK (nur Klinik!)

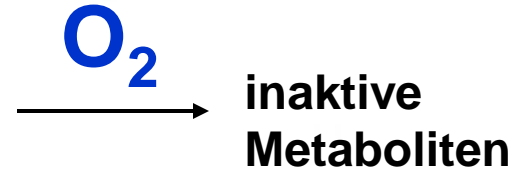
Nitroimidazole

- **Metronidazol (Clont)**
- **Tinidazol**
- **Nimorazol**

antimikrobiell
unwirksam



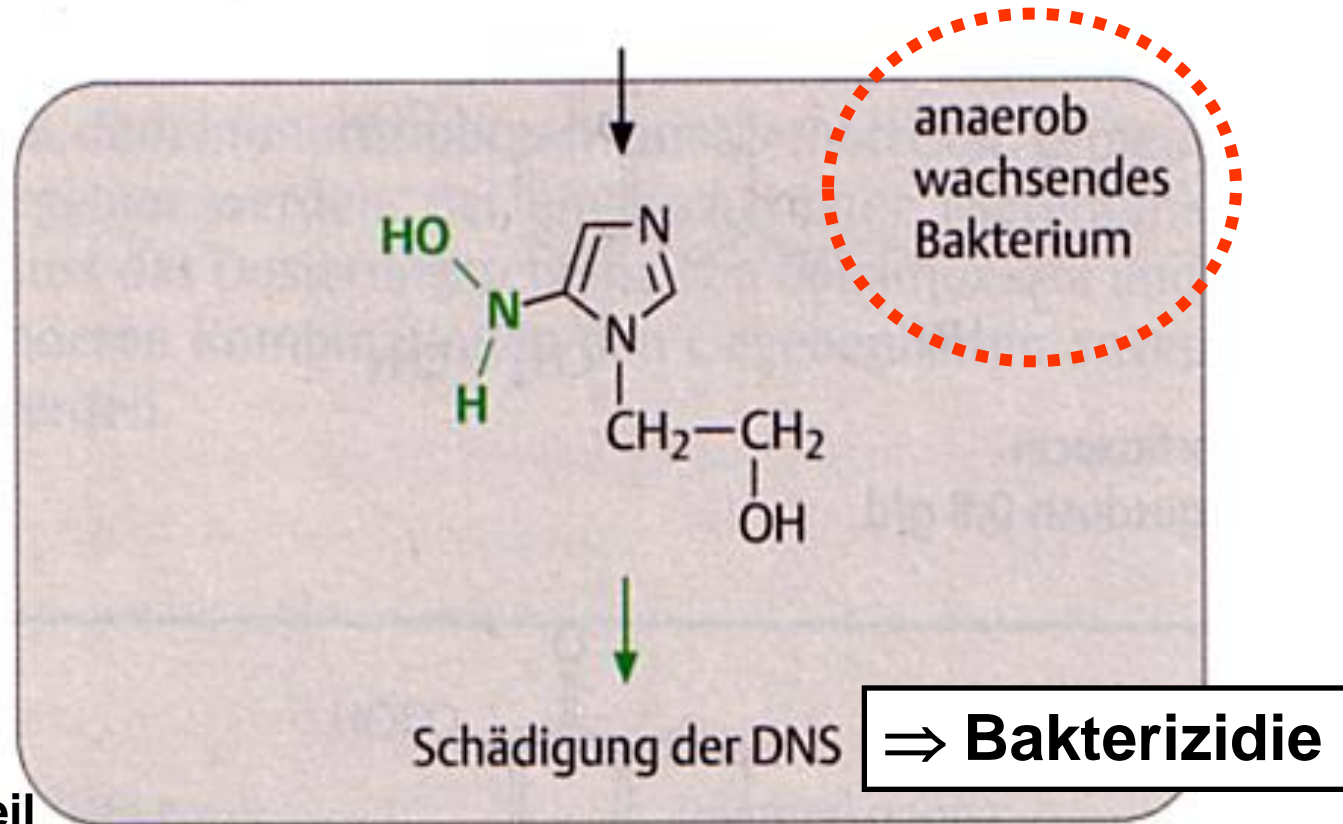
Metronidazol



- **Bacteroides fragilis**
- **Pepto- (Strepto-) Kokken**
- **Trichomonas vag.**

Indikationen für
Metronidazol (Clont®):

- Trichomoniasis
- bakterielle Vaginose
- Amöbenruhr
- Lambliasis
- Clostr. difficile-Infekt.**
- Helicobacter pylori** (Teil der Tripeltherapie)



Nitroimidazole (Metronidazol)

Nebenwirkungen:

- **ZNS:** Kopfschmerzen, Schwindel, reversible periphere Neuropathien
- Disulfiram (Antabus®)-Reaktion: **Alkoholintoleranz** (Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung)
- potentiell mutagen und kanzerogen
- **während der Schwangerschaft kontraindiziert (genetische Schäden?)**
- metallische Geschmacksempfindung

Reserve-Antibiotika (Oxazolidine, Daptomycin, Glycylcycline)

Oxazilodinone (Linezolid)

PD: bakteriostatisch (Hemmung der bakt. Proteinsynthese)

Bes.: wirkt **ausschließlich grampositiv**; **orale Applikation**

Indikationen: Pneumonie + Haut-/Weichteilinfektionen mit **MRSA oder VRE**

Daptomycin (Cubicin):

PD: bakterizid (Hemmung der Zellwandsynthese)

Bes.: wirkt **ausschließlich grampositiv**

Indikationen: Haut-/Weichteilinfektionen durch **MRSA oder VRE**

Glycylcycline (Tigecyclin):

PD: bakteriostatisch (Hemmung der bakt. Proteinsynthese)

Bes.: **Breitspektrum-AB**, auch wirksam gegen **MRSA + VRE**, nicht wirksam gegen Pseudomonas

Indikationen: komplizierte Haut-/Weichteil-I. und intraabdominelle Infektionen

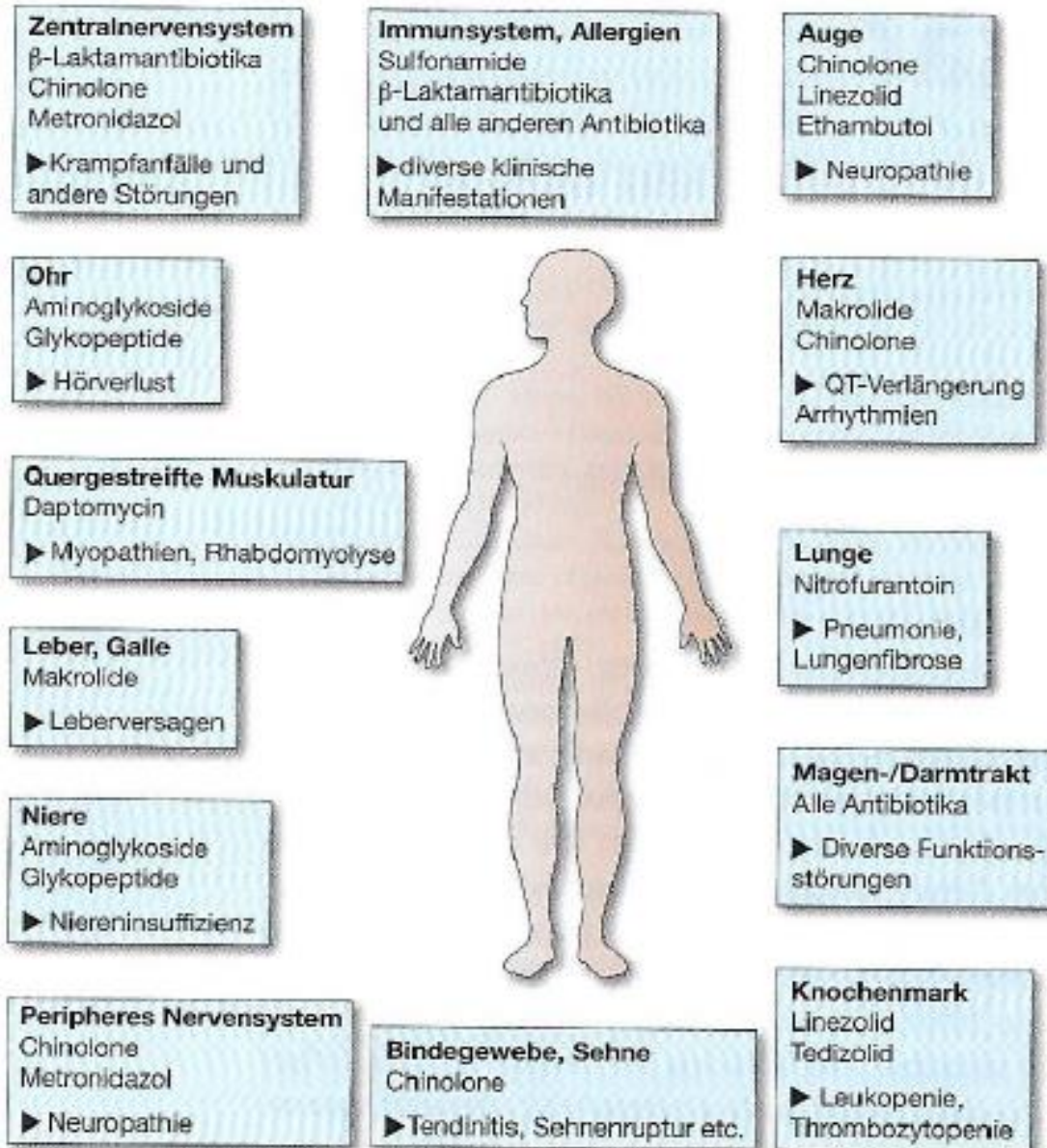


Abb. 1 Unerwünschte Wirkungen von Antibiotika auf verschiedene Organe des menschlichen Körpers (ausgewählte Beispiele). Darüber hinaus sind Störungen von Bedeutung, die durch eine veränderte Mikroflora verursacht werden (z. B. C.-difficile-Infektionen).

Problemkeime (zusätzlich zu C. difficile)

MRSA (methicillin-resistenter Staph. aureus):

Infektionsquelle: Staph. aureus Normalflora der Haut und Nasenvorhöfe bei 10-30%

Klinik: Pneumonie, Sepsis, Wundinfektion, Endokarditis

Therapie: Zimmer-Isolation im Krankenhaus

a) *Infektion:* Vancomycin (+ Fosfomycin), Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin

b) *Kolonisation:* evtl. Mupirocin(2%)-Nasensalbe (Turixin®)

VRE (vancomycin-resistente Enterokokken):

Bes.: vanA-Typ -> Resistenz gegen Vancomycin + Teicoplanin

vanB-Typ -> Resistenz nur gegen Vancomycin

Infektionsquelle: Enterokokken Normalflora des Gastrointestinaltrakts

Klinik: Harnwegsinfekt, Endokarditis, Sepsis, Wundinfektion

Therapie: Zimmer-Isolation im Krankenhaus

a) *Infektion:* Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin, Doxycyclin, (Teicoplanin)

b) *Kolonisation:* keine Therapie

Problemkeime (Fortsetzung)

ESBL-Bildner (extended spectrum β -lactamase)

Bes.: Resistenz gegen alle β -Lactam-Antibiotika

Vorkommen bei Enterobakterien (v.a. E. coli + Klebsiellen)

ESBL-Bildner entstehen durch Mutation aus klass. β -Lactamasen

auf Plasmiden lokalisiert -> Austausch mit anderen gramnegativen Bakt. möglich

Infektionsquelle: Flora des Gastrointestinaltrakts

Klinik: Harnwegsinfekt, intraabdominelle I., Pneumonie,

Therapie: mind. Kontaktisolation im Krankenhaus

a) *Infektion*: Meropenem, Tigecyclin

b) *Kolonisation*: keine Therapie

Acinetobacter baumannii:

Bes.: Vorkommen ubiquitär

klin. Problematisch v.a. auf Intensivstationen (beatmete Patienten)

Klinik: Pneumonie, Wundinfekte, Harnwegsinfekte, Sepsis

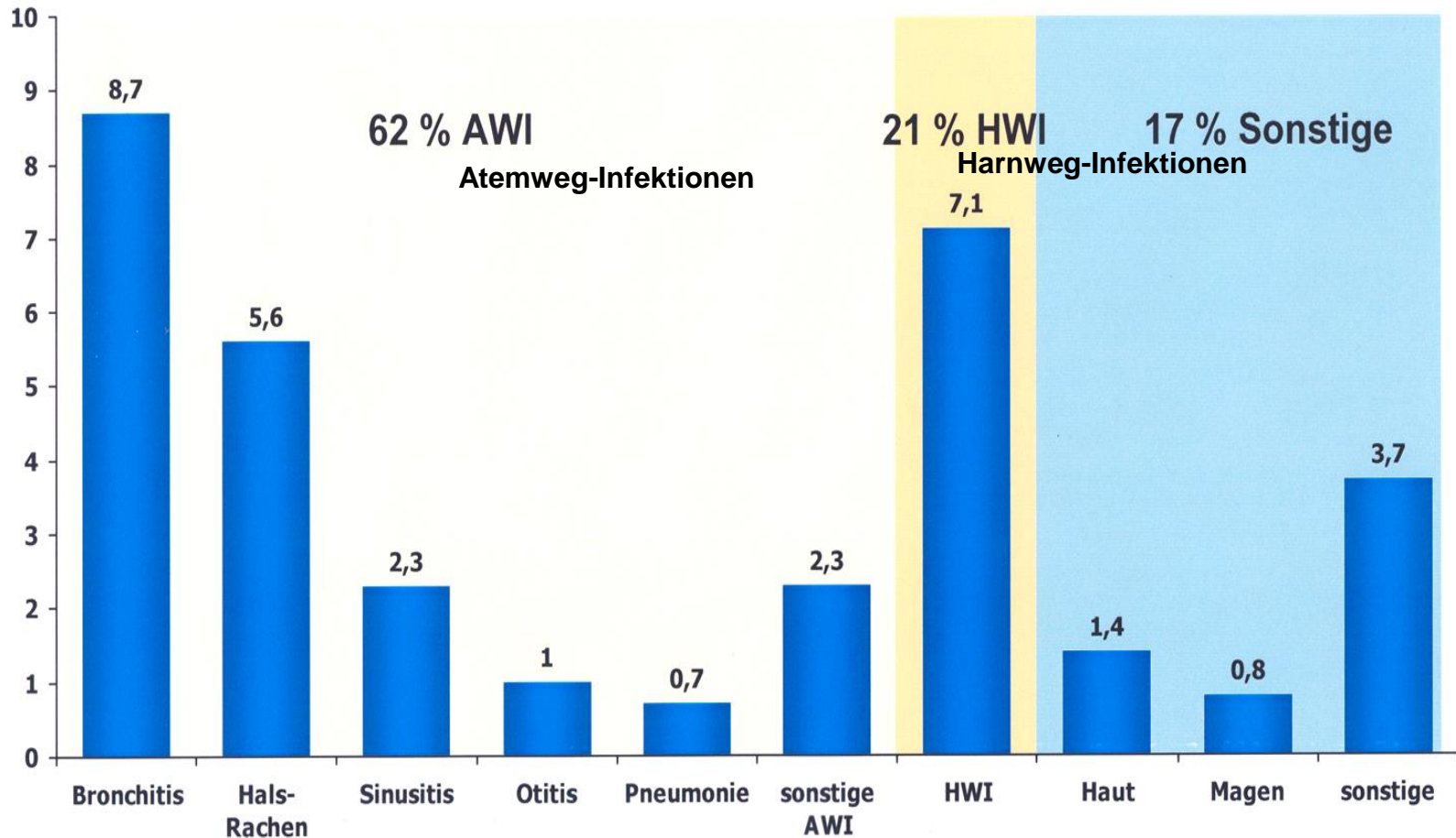
Therapie: Carbapeneme (auch hier Resistenzen schon vorhanden)

Oral feste Antibiotika

Verordnungen (Mio.) Juli 1998 bis Juni 1999 lt. VIP/IMS

Mio. VO

Gesamt: 33,5 Mio. Verordnungen



Häufigste Fehler bei der Antibiotika-Therapie

- Falsche Indikation: z.B. bei viralen Erkrankungen....
- Zu breite Therapie, wenn spezifische Therapie möglich ist
- Keine Umstellung der Therapie, wenn Antibiotogramm bekannt ist
- Zu lange Therapie
- Keine Dosisanpassung
- Falsche antibiotische Therapie bei Unkenntnis der aktuellen Resistenzsituation (Leitlinien werden regelmäßig adaptiert!)
- Intravenöse Therapie, wenn gleichwertig oral möglich

Antibiotika-Therapie

Fragen:

1. Wie heißt die Infektion oder das Syndrom
2. Was sind die häufigen Erreger
3. Sind genügend Kulturen abgenommen
4. Welche Antibiotika/Kombinationen sind für diese Indikation Standard?
5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen
 - Allergie
 - Vorerkrankung/Begleitmedikation
 - AB-Vortherapie in den letzten 3 Monaten
 - Reiseanamnese

Fallbeispiel 1

Anamnese:

66-jähriger Mann beim Hausarzt mit zunehmender AZ-Minderung seit 2 Tagen, seit gestern Fieber, Husten

Vorerkrankungen:

Diabetes mellitus II

Medikation:

Protaphane 30/70 *

Ramipril, HCT

Weitere Anamnese?
Untersuchungen?
Verdachtsdiagnose?



*Isophan Insulin (NPH)

Fragen:

1. Wie heißt die Infektion oder das Syndrom?
2. Was sind die häufigen Erreger?
3. Wo sind Kulturen abgenommen worden?
4. Welche Antibiotika/Kombinationen sind für diese Indikation Standard?
5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen (Allergie, Vorerkrankung, Begleitmedikation, etc)

Antwort:

1. Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
2. Pneumokokken, Haemophilus, Mykoplasmen, Enterobakterien, Staphylokokken
3. Sputum/Bronchialsekret, Rachenabstrich, Urin
4. Amoxicillin (bzw. Amoxicillin/Clavulansäure) => Leitlinie
5. DM Typ II

CAP = Community acquired pneumonia

Definition:

Jede nicht im Krankenhaus erworbene Pneumonie, dies gilt auch für Diagnosen im Krankenhaus innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme.

(Infiltrate in Röntgen + Infektzeichen + 2 Zeichen einer Atemwegsinfektion)

Risikostratifizierung:

CRB-65-Index: (Confusion, Respiratory Rate >30/min, Blood Pressure <90/60, Age >65)

→ CRB-65-Index $\neq 0 \Rightarrow$ stationäre Einweisung empfohlen

Diagnostik:

	Röntgen	Labor	Mikrobiologie
Ambulant	+	-	-
Stationär	+	+	+/-
ICU	+	+	+

ICU = Intensive Care Unit

CAP

Nicht hospitalisierte Patienten	
CAP-Patienten ohne Risikofaktoren	CAP-Patienten mit Risikofaktoren
<u>Mittel der Wahl</u> Aminopenicillin: Amoxicillin	<u>Mittel der Wahl</u> Betalaktam:
<u>Alternativen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Makrolid: <ul style="list-style-type: none"> - Azithromycin - Clarithromycin - Roxithromycin 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin/Clavulansäure • Sultamicillin
<u>Beachte:</u> Pneumokokken sind in ca. 10 % resistent gegenüber Makroliden, dennoch können Makrolide eingesetzt werden.	<u>Alternativen</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Tetracyclin: Doxycyclin 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinolon Gr. 3/4: <ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacin - Moxifloxacin • Bei V.a. Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, kombiniert Betalaktam-Makrolid möglich

Hospitalisierte Patienten	
CAP-Patienten ohne Risiko einer Infektion durch <i>P. aeruginosa</i>	CAP-Patienten mit Risikofaktoren einer Infektion durch <i>P. aeruginosa</i> * In der Klinik erfolgt die Antibiotikatherapie i.d.R. parenteral (Ausnahme: Fluorchinolone)
<u>Mittel der Wahl</u> - Amoxicillin/Clavulansäure - Ampicillin/Sulbactam - Cefuroxim oder Ceftriaxon oder Cefotaxim <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> $\left. \begin{array}{l} \text{ } \end{array} \right\} \pm \text{Makrolid}^{**}$ </div> <u>Alternative:</u> Fluorchinolon Gr. 3/4: Levofloxacin oder Moxifloxacin	<u>Therapiealternativen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudomonaswirksames Penizillin + β-Laktamasehemmer (Piperacillin/Tazobactam) • Pseudomonaswirksames Cephalosporin (Cefepim) • Pseudomonaswirksames Carbapenem (Imipenem, Meropenem) • Pseudomonaswirksames Betalaktam + Aminoglykosid und Makrolid <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> $\left. \begin{array}{l} \text{ } \end{array} \right\} + \text{Fluorchinolon (Levofloxacin, Ciprofloxacin)}^{***}$ </div>

* Risikofaktoren für das Auftreten von CAP durch *P. aeruginosa*: Pulmonale Komorbidität, Kortikosteroidtherapie ≥ 4 Wochen, vorausgegangener Krankenhausaufenthalt in den letzten 30 Tagen, Antibiotika-Vorbehandlung u.a.

** Bei schwerer CAP immer mit Makrolid kombinieren.

*** Alternative für Fluorchinolon: Makrolid + Aminoglykosid (für 3 Tage)

HAP

Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired **pneumonia**, HAP) gehört zu den häufigsten im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes auftretenden Infektionen. Definitionsgemäß tritt sie frühestens 48–72 Stunden nach Hospitalisierung auf.

Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie (HAP) (S3-Leitlinie 2013):

A) Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger - Dosierung pro Tag:

<u>Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor:</u>	Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g
	Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g
<i>oder</i>		
<u>Cephalosporin Gr. 3a:</u>	Ceftriaxon	1 x 2 g
	Cefotaxim	3 x 2 g
<i>oder</i>		
<u>Carbapenem:</u>	Ertapenem	1 x 1 g
<i>oder</i>		
<u>Fluorchinolon:</u>	Moxifloxacin	1 x 400 mg
	Levofloxacin	2 x 500 mg

B) Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger - Dosierung pro Tag:

<u>Pseudomonawirksames Betalaktam:</u>	Piperacillin/Tazobactam	3 - 4 x 4,5 g
<i>oder</i> Cephalosporin Gr. 3:	Cefepim	3 x 2 g
	Ceftazidim	3 x 2 g
<i>oder</i> Carbapenem:	Imipenem/Cilastatin	3 x 1 g
	Meropenem	3 x 1 g
	Doripenem	3 x 0,5 - 1 g
<i>plus</i>		
<u>Fluorchinolon:</u>	Ciprofloxacin	3 x 400 mg
	Levofloxacin	2 x 500 mg
<i>oder</i>		
Aminoglykosid (Gentamycin oder Tobramycin oder Amikacin)		

Fallbeispiel 2

Anamnese:

24-jährige Frau, seit gestern Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber bis 39,5°C, Rückenschmerzen

Vorerkrankungen: keine

Medikation: „Pille“

Untersuchungen? Verdachtsdiagnose?

1. Wie heißt die Infektion oder das Syndrom?
2. Was sind häufige Erreger?
3. Welche Kulturen?
4. Welche Antibiotika/Kombinationen sind für diese Indikation Standard?
5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen (Allergie, Vorerkrankung, Begleitmedikation, etc)?

Antworten:

1. Aufsteigender Harnwegsinfekt mit akuter Pyelonephritis
2. E.coli, Proteus mirabilis, Staphylokokken
3. Urinstix, Sediment, Urinkultur, evtl Blutkultur
4. => Leitlinie (später)
5. Kontrazeptiva

Harnwegsinfekt /Pyelonephritis (siehe auch Fallbeispiel 2)

	Antibiotika [Alternative]	Erregerspektrum	Besonderheiten
Unkomplizierte Zystitis	Ciprofloxacin, Cotrimoxazol [<u>Fosfomycin</u> trometamol, Nitrofurantoin]	E. coli (60-80%), Klebsiellen, Proteus	Therapiedauer: Einmalgabe bis zu 3 Tagen
Unkomplizierte Pyelonephritis	Ciprofloxacin, Levofloxacin (meist orale Therapie ausreichend)	s.o. plus Staphylokokken	
Komplizierte Pyelonephritis	Ciprofloxacin o. Ceftriaxon i.v. [Ampicillin/Sulbactam i.v.]	s.o. plus Staphylokokken, Pseudomonas, Enterokokken (bei Sepsis v.a. E. coli, Klebsiellen oder Proteus)	Bei Pseudomonas immer Kombinationstherapie
Urosepsis	Piperacillin/Tazobactam i.v. + Chinolon i.v. oder p.o. [Ceftazidim + Amikacin i.v.]		

Fallbeispiel 3

Anamnese:

68-jähriger Mann; seit 2 Stunden Fieber 38,7°C; AZ-Minderung

Vorerkrankungen:

Magen-Carcinom, Z.n. 3 Zyklen Chemotherapie (zuletzt bis vor 5 Tagen)

Medikation:

Pantoprazol, Furosemid, MCP

Untersuchungen?, Verdachtsdiagnose?

1. Wie heißt die Infektion oder das Syndrom?
2. Was sind die häufigen Erreger?
3. Kulturen?
4. Welche Antibiotika/Kombinationen sind für diese Indikation Standard?
5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen (Allergie, Vorerkrankung, Begleitmedikation, etc)?

Antworten:

1. Fieber in der Neutropenie
2. Staphylokokken, Streptokokken, gramneg. Bakterien (Pseudomonas, E.coli, etc)
3. Blutkulturen, Urikult, ggf. Stuhlkultur, ggf. Abstriche
4. => Leitlinie (später)
5. Chemotherapie

Fieber in der Neutropenie (siehe Fallbeispiel 3)

Definition:

Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$ (oral) bei neutrophilen Granulozyten $< 500/\mu\text{l}$ o. Leukozyten $< 1000/\mu\text{l}$
Je länger die Neutropenie, desto höher das Letalitäts-Risiko für Patienten bei Fieber!

Diagnostik:

Klinik (!), Blutkulturen, Urikult, Rö-Thorax, ggf. CT-Thorax, ggf. Stuhlkultur, ggf. Abstriche

Häufige Erreger:

Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, E. coli, Klebsiellen, Pseudomonas, Clostridium difficile, Candida, Aspergillus

Therapie-Leitlinie (vereinfacht):

- 1) Piperacillin/Tazobactam i.v. *wenn nach 72-96h nicht fieberfrei dann*
- 2) Vancomycin i.v. + Meropenem i.v. + ggf. Voriconazol *bei Therapieversagen, dann*
- 3) Vancomycin i.v. + Ceftazidim i.v. + Ciprofloxacin p.o. + Antimykotikum

Initialtherapie bakterieller Infektionskrankheiten Erwachsener in der Praxis

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen
Infektionskrankheiten des Mund- und Rachenraumes sowie des Respirationstraktes			
Akute <u>Bronchitis</u>	Meist: Viren: Keine Antibiotika Nur selten: Pneumokokken Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Chlamydia pneumoniae	--- Cephalosporine Gr. 2/3 Aminopenicillin BLI (Beta-Lactamase-Inhibitor) Makrolid	Fluorchinolone Gr. 3/4 Ketolid Doxycyclin
Akute Exazerbation der COPD = AECB	Siehe Kap.COPD		
Pneumonie ambulant erworben = CAP	Siehe Kap. Pneumonie		
<u>Tonsillitis</u> , Pharyngitis Erysipel	A-Streptokokken	Phenoxypenicillin Cephalosporine Gr. 2/3	Makrolide
<u>Lyme-Borreliose</u>	Borrelia burgdorferi	Stadienabhängige Therapie Doxycyclin (St. 1)	Siehe Kap. Lyme-Borreliose Ab Stad. 2 Ceftriaxon
Magen-Darm-Infektionen			
Akute Enteritis	Salmonellen Campylobacter jejuni Yersinien Shigellen	Ciprofloxacin	Aminopenicilline TMP/Sulfonamid Makrolide nur bei Campylobacter
Bemerkungen: Infektionen durch Salmonellen, Campylobacter oder Yersinien nur in Ausnahmefällen antibakteriell behandeln.			
<u>HP-Gastritis</u> Ulcus duodeni/ ventriculi MALT-Lymphom	Helicobacter pylori	Amoxicillin + Clarithromycin + Protonenpumpenhemmer	Clarithromycin + Metronidazol + Protonenpumpenhemmer
Divertikulitis	Escherichia coli Enterokokken Bacteriodes fragilis	z.B. Metronidazol + Fluorchinolone Gr. 2/3	Siehe Kap. Divertikulitis
Gallenwegsinfektionen			
Cholangitis Cholezystitis	Escherichia coli Enterokokken Klebsiellen Anaerobe und aerobe Streptokokken Selten Clostridium perfringens 1-3%	Ciprofloxacin oder Ceftriaxon	
Bemerkungen: Bei Steinen endoskopische bzw. chirurgische Therapie! Endoskopische Unters. der Gallenwege: Prophylaxe mit Ciprofloxacin			